

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 17, Номер 3



Октябрь 2018

ОТ РЕДАКТОРА

Классификация психопатологии: концептуальный и исторический контекст
Kenneth S. Kendler

237

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Межпоколенческая передача травматических эффектов: предполагаемая роль эпигенетических механизмов
Rachel Yehuda, Amy Lehner

239

Тяжесть психических расстройств

Mark Zimmerman, Theresa A. Morgan, Kasey Stanton

253

ПЕРСПЕКТИВЫ

Цифровое фенотипирование: глобальный инструмент для психиатрии
Thomas R. Insel

270

Телементальное здоровье: почему революция не наступила

Elias Aboujaoude

271

Центр гравитации в мозге: как сеть пассивного режима работы мозга помогает понять самость
Christopher G. Davey, Ben J. Harrison

272

Почему незаурядные навыки и особые таланты связаны с аутизмом?

Francesca Happé

274

ФОРУМ – КОЛИЧЕСТВЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА: ПРОГРЕСС И ВЫЗОВЫ

Прогресс в достижении количественной классификации психопатологии

Robert F. Krueger, Roman Kotov, David Watson et al.

276

Комментарии

Количественная классификация как (пере-)описательная психопатология
Peter Zachar

287

Дименсии соответствуют данным, но могут ли врачи соответствовать дименсиям?

Peter Tyrer

288

HiTOP должна соответствовать требованиям использования МКБ, прежде чем сможет претендовать на ее замену
Geoffrey M. Reed

290

«Выплеснуть ребенка вместе с водой из ванны»? Концептуальные и методологические ограничения подхода HiTOP

Hans-Ulrich Wittchen, Katja Beesdo-Baum

291

Диалектика качества и количества в психопатологии
Assen Jablensky

293

После провала DSM: клинические исследования психиатрического диагноза
S. Nassir Ghaemi

294

Интернализированные расстройства: целое больше, чем сумма частей
Gavin Andrews

296

Категориальный и/или континуальный? Обучение на примере сосудистой хирургии
Kenneth W.M. Fulford, Ashok Handa

297

ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Клиническая полезность диагностических руководств МКБ-11 в отношении расстройств с тяжелым бременем болезни: результаты, полученные в медицинских учреждениях психиатрического профиля 13 стран

Geoffrey M. Reed, Jared W. Keeley, Tahilia J. Rebello et al.

299

Психологические вмешательства, направленные на редукцию позитивных симптомов при шизофрении: систематический обзор и сетевой мета-анализ
Irene Bighelli, Georgia Salanti, Maximilian Huhn et al.

308

Риск развития tardивной дискинезии при применении антипсихотиков первого и второго поколений в сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях: мета-анализ
Maren Carbon, John M. Kane, Stefan Leucht, Christoph U. Correll

322

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБНОВЛЕНИЕ

Коррекция распространенных побочных эффектов антипсихотических препаратов
T. Scott Stroup, Neil Gray

333

ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Здоровая беременность и профилактика психоза
Ezra Susser, Katherine Keyes, Franco Mascayano

349

Серотонин, психоделики и психиатрия
Robin L. Carhart-Harris

350

Бессонница и воспаление: двухударная модель риска возникновения депрессии и предупреждения
Michael R. Irwin, Dominique Piber

351

Обусловленные галлюцинации: факты из истории и перспективные направления
Philip R. Corlett, Albert R. Powers

353

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

355

НОВОСТИ ВПА

366

Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА)

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

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

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

Исполнительный комитет ВПА

Президент: Н. Herrman (Австралия)

Избранный президент: А. Javed
(Великобритания/Пакистан)

Генеральный секретарь: R.A. Kallivayalil (Индия)

Секретарь по финансам: А. Soghoian (Армения)

Секретарь по организации собраний: М. Takeda (Япония)

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

Секретарь по публикациям: М. Botbol (Франция)

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

Секретариат ВПА

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

Тел.: +41223055737; факс: +41223055735;

Эл. почта: wpasecretariat@wpanet.org

World Psychiatry

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

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

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

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – М. Мај (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

Классификация психопатологии: концептуальный и исторический контекст

Krueger и соавт.¹ в статье, опубликованной в этом номере журнала, рассматривают два различных подхода к классификации психопатологии. Я бы хотел подробнее рассмотреть концептуальный и исторический контекст этих подходов.

То, что авторы называют «официальной» нозологией (в наши дни представленной в США системой DSM-5²), стало результатом процесса, который начался с попыток классификации конца XVII в. – времени, когда в лечебницах Центральной и Западной Европы появилось большое количество пациентов. Основой для этой работы была ранее составленная классификация соматических заболеваний, на которую, в свою очередь, повлияли классифицировавшие животных и растения системы, стоявшие у начал зоологии и ботаники как описательных наук³. Я согласен с авторами статьи в том, что DSM испытала на себе влияние исторического контекста, но я отношусь к этому более позитивно, чем они.

Медицина постепенно развивалась в процессе формулирования общих синдромов, многие из которых, как становилось понятно позже, делились на более гомогенные элементы, впоследствии получившие название «расстройств», а в конечном итоге обозначенные термином «болезни». В психиатрии этот процесс шел медленнее и сложнее, по сравнению с другими областями медицины, но он по-прежнему отражает разумный подход, хорошо работающий при лечении пациентов. Насколько хорош такой подход для исследовательских целей – это другой вопрос.

Краткий исторический обзор показывает, что категории неразрывно сплетены с миром клинической медицины. Людям, нуждающимся в помощи, надо поставить диагноз, потому что в мире действуют ключевые дихотомии: лечить или не лечить, выписывать из больницы или госпитализировать, использовать определенный лечебный алгоритм или нет, выставить счет или нет, а если выставить счет, то за что конкретно. Разумеется, это не мешает количественным измерениям – главному в том нозологическом подходе, который защищают авторы статьи. Они слишком плотно вплетены в ткань медицины. Например, температура, пульс, уровень сахара в крови, количество лейкоцитов и минеральная плотность кости. Измерение этих показателей беспроблемно сосуществует с миром диагнозов и почти повсеместно используется для оценки состояния здоровья и коррекции лечения.

Боюсь, что подоплекой диспута, развернувшегося вокруг проблемы континуума и категорий, является смешение «уровней», лежащих в основе физиологии/этиологии и клинической манифестации. Позвольте проиллюстрировать это с помощью «мысленного эксперимента»:

На крутой южный склон горы выпало много снега. Утром в ясном небе ярко светит солнце. Температура – классическая количественная переменная – на нижних слоях снежного покрова повышается, и постепенно, на протяжении всего утра, ускоряется таяние снега. Вдруг в середине дня снежный покров начинает сползать, что в итоге заканчивается грандиозной лавиной.

Этот пример иллюстрирует природный количественный процесс – таяние снега – и драматичный эффект при достижении порогового уровня. Если вы работаете спасателем в

горах, где бывают лавины, вам нужно понимать оба процесса.

Вернемся к медицине и представим себе бедренную кость с увеличивающейся деформацией – это количественная характеристика. В какой-то момент кость ломается с серьезными последствиями для здоровья. Представьте коронарную артерию, в которой холестериновые бляшки ухудшают кровоток. В какой-то момент и доставка кислорода упадет до критического уровня. Сердечная ткань начнет отмирать и произойдет инфаркт миокарда.

Я согласен с тем, что таксометрические методы предоставляют нам в лучшем случае довольно скромные обоснования для дискретных диагностических категорий в психиатрии. Но мне хочется внести в эту дискуссию другую, интересную перспективу – индивидуальный анализ. Когда мы видим лавину, пациента со сломанной ногой или инфарктом, нам сложно согласиться с тем, что важны только количественные процессы. Произошло нечто существенное и «категориальное», требующее немедленного вмешательства. Подумайте об этих коротких психиатрических зарисовках:

Индивидуум из группы риска, четыре недели назад прекративший принимать антипсихотики, в течение 48 часов перешел из непсихотического состояния в состояние психоза со слуховыми галлюцинациями и полностью захватившим его внимание персекуторным бредом.

Индивидуум, ранее болевший биполярным расстройством, в состоянии устойчивой ремиссии, после поездки с пересечением пяти часовых поясов проводит несколько ночей без сна и на следующий день у него начинается мания.

В переполненном ресторане вы видите, как ваш друг с паническим расстройством за одну минуту переходит из состояния спокойствия и собранности в состояние острого дистресса с потоотделением, одышкой, дрожью и страхом смерти.

Хоть и не всем психическим расстройствам свойственны такие резкие «лавинообразные» переходы, в клинической психиатрии это довольно распространенное явление, которое ставит под удар выводы авторов статьи о том, что существует мало оснований для того, чтобы рассматривать психические расстройства в категориальной перспективе.

Позвольте мне обратиться к совершенно другому вопросу. Меня беспокоит то, как авторы описывают работу над DSM: «групповые дискуссии и связанные политические процессы», манифестирование «социополитической динамики», провозглашение *ex cathedra* решений об окончательных диагнозах на основе «подразумеваемого авторитета и указов». Такой тон не поможет междисциплинарному дискурсу. Авторы полагают, что они – объективные ученые, а те, кто работал над DSM, в сравнении с ними, увязли в политическом дискурсе и действовали в условиях ограниченности старомодными предписаниями. Здесь не место подробно обсуждать эту тему, но любая организованная попытка создать научную классификацию затрагивает «социополитическую динамику». Читатели, думающие

иначе, могут поинтересоваться историей того, как Международный астрономический союз принимал решение об удалении Плутона из официального списка планет⁴.

Я хочу закончить обращением к теме стандартов диагностической валидации. Несколько упрощая, можно сказать, что Программа иерархической таксономии психопатологии (HiTOP) в своих типологических предложениях делает акцент на психометрических методах. Эти методы были основными в истории психологии, например в создании типологий личности и систем оценки различных когнитивных способностей. Поэтому есть смысл применять их в области психопатологии. Но этот подход существенно отличается от медицинской традиции, которой придается большое значение в DSM. Говоря просто, медицинская традиция требует таких диагнозов, которые много говорят нам о пациенте: протекание болезни, вероятная этиология, наилучшее лечение и т. д. Вокруг диагнозов строится наша литература, от когортных до рандомизированных контролируемых исследований.

Конкретную формулировку этой точки зрения в психиатрии впервые дали Robins и Guze⁵ с их списком валидаторов, с того времени существенно расширившимся. Со времени принятия DSM-III роль валидаторов в изменениях в диагностике хоть и неравномерно, но постоянно росла. В основном используются обзоры литературы с целью суммировать доступную информацию о валидаторах. На этих вопросах отдельно останавливался Комитет по научному обзору, оценивавший все предложенные изменения диагнозов DSM-5⁶. Изменения в DSM-5, разработанные Организационным комитетом Американской психиатрической ассоциации, имеют строго эмпирические обоснования⁷.

Неудивительно, что такие научные дисциплины, как психиатрия и клиническая психология, выработали разные подходы к созданию и анализу диагностических единиц / дименсий. Оптимальная форма связи между этими дисциплинами требует понимания сходства и различий в подходах, сильных и слабых сторон каждого подхода, признания обеими сторонами того, что они способны внести вклад в сложное дело разработки наилучшей психиатрической классификации.

Kenneth S. Kendler

Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics and Department of Psychiatry, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

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

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

(World Psychiatry 2018;17(3):241-242)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
3. Kendler KS. Psychol Med 2009;39:1935-41.
4. Zachar P, Kendler KS. Philos Ethics Humanit Med 2012;7:4.
5. Robins E, Guze SB. Am J Psychiatry 1970;126:983-7.
6. Kendler KS. Psychol Med 2013;43:1793-800.
7. First MB, Kendler KS, Leibenluft E. JAMA Psychiatry 2017;74:115-6.

DOI:10.1002/wps.20549

Межпоколенческая передача травматических эффектов: предполагаемая роль эпигенетических механизмов

Rachel Yehuda, Amy Lehrner

James J. Peters Bronx Veterans Affairs Hospital, Bronx, NY, USA; Departments of Psychiatry and Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

В статье представлен аналитический обзор данных исследований, посвященных передаче травматических эффектов между поколениями (межпоколенческая передача) и возможной роли эпигенетических механизмов в этом процессе. Выделяются две крупные категории эпигенетически опосредованных эффектов. Первая включает в себя эффекты, программируемые в процессе развития. Это может быть результатом воздействия средовых факторов на раннем этапе жизни потомства (в том числе материнского ухода в послеродовом периоде) и внутриутробного воздействия, отражающего наличие стресса у матери во время беременности. Вторая группа включает эпигенетические изменения, связанные с травмой у родителей, возникшей в предзачаточный период и, вероятно, влияющей на зародышевую линию и фетоплацентарные взаимодействия. Некоторые факторы, такие как пол-специфические эпигенетические эффекты, результат воздействия травмы и стадия развития на момент воздействия травматического фактора на родителей, объясняют различные эффекты при материнской и отцовской травмах. Представляющая наибольший на сегодняшний день интерес работа была выполнена на животных моделях, где возможность проведения контролируемых испытаний допускает четкие интерпретации передаваемых эффектов. Учитывая небольшое число исследований, проводимых на людях, и ряд методологических проблем, невозможно отнести межпоколенческие эффекты, возникающие у людей, к одному конкретному набору биологических или любых других детерминант. Выяснение роли эпигенетических механизмов межпоколенческих эффектов посредством проспективных исследований, включающих изучение нескольких поколений, в конечном итоге может дать убедительное представление о том, как индивидуальный, этнокультурный и общественный опыт проникает в нашу биологию.

Ключевые слова: передача между поколениями (межпоколенческая передача), эпигенетические механизмы, травма, потомство пострадавших от травм, неблагоприятный детский опыт, посттравматическое стрессовое расстройство, программирование, связанное с развитием, фетоплацентарное взаимодействие.

(World Psychiatry 2018;17(3):243-257)

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что потомство испытывает влияние родительской травмы, возникшей у родителей еще до рождения у них детей, а возможно – даже до их зачатия.

На простейшем уровне концепция межпоколенческой травмы предполагает, что воздействие особо травмирующих событий оказывает на людей настолько сильное воздействие, что их дети в дальнейшем сталкиваются с посттравматическим состоянием своих родителей. Более позднее и провокационное утверждение заключается в следующем: опыт травмы – или, точнее, эффект этого опыта – каким-то образом «передается» от одного поколения к другому посредством негеномных, возможно эпигенетических, механизмов, влияющих на функционирование ДНК или транскрипцию гена¹⁻⁶.

Несмотря на то что на животных моделях были установлены как межпоколенческая (от F0 до F1), так и чрезпоколенческая (от F0 до F3 или F4) передача неблагоприятных средовых факторов, исследования на людях еще не продемонстрировали наследование травматических эффектов посредством негеномных (т. е. эпигенетических) механизмов. Тем не менее данная идея вызвала много волнений и преждевременное распространение в массы идеи о том, что влияние семейного опыта объясняется передачей его через модификации ДНК⁷.

Склонность приписывать травматическим эффектам у потомства эпигенетические механизмы частично отражает неточное использование термина «передача». Первоначальное использование было описательным и не подразумевало механизмов. Теперь, когда в исследованиях на животных был определен молекулярный путь передачи травматических эффектов, оправданно использование более точной

терминологии, чтобы подчеркнуть различия между клиническим наблюдением и биологическим механизмом. В настоящее время идея о том, что эпигенетические механизмы лежат в основе клинических наблюдений у детей родителей, переживших травматический опыт, представляет собой гипотезу, подлежащую проверке.

Настоящий обзор описывает потенциальные эпигенетические механизмы, которые можно рассматривать в отношении травматических эффектов у потомства, и дает представление о наиболее информативных типах исследований.

Истоки исследований, посвященных межпоколенческому травматическому эффектам

Концепция межпоколенческой травмы вошла в психиатрическую литературу благодаря описаниям поведенческих и клинических проблем у потомков выживших в холокосте⁸.

В ключевой статье, в которой описывались три пациента, получающих психиатрическое лечение, Rakoff⁸ писал: «Родители внешне не кажутся сломленными, но их дети, родившиеся после холокоста, имеют тяжелую психиатрическую симптоматику. Проще было бы поверить, что они сами, а не их родители, пережили все ужасы холокоста».

Данный первоначальный обзор вызвал в основном негативную реакцию и предостережение насчет обобщения вероятно единичных наблюдений крайне редких случаев⁹. Некоторые заинтересованные стороны могли чувствовать, что предположение о наличии у потомства тяжелых последствий выживания в геноциде было стигматизирующим в свете возникшего культурного повествования о холокосте, где основной идеей было выстоять против всех разногласий, пренебрежительного отношения в надежде предотвратить подобные явления в будущем¹⁰.

Первоначальное единичное сообщение и реакция на него породили множество эмпирических исследований по вопросу, были ли травматические последствия у потомков жертв холокоста, зачатых и рожденных после Второй мировой войны, и если были, то какие. Начиная с 70-х годов прошлого века и на протяжении нескольких десятилетий продолжали появляться сотни статей. Исследования, описанные в этих отчетах, не обнаруживали эффектов у потомков жертв холокоста; подтверждали более ранние клинические описания; пытались ограничить наблюдение травматических эффектов в подгруппе или указывали на серьезные методологические проблемы в отношении попыток решить этот вопрос эмпирически¹¹⁻¹³.

В исследованиях, посвященных поведенческим трудностям у потомков жертв холокоста, был описан широкий спектр явлений. К ним относятся: чрезмерная идентификация и слияние идентичности с родителями; нарушенная самооценка, связанная с минимизацией собственного жизненного опыта по сравнению с родительской травмой; склонность к катастрофизации; беспокойство о том, что родительские травмы могут повториться, и поведенческие нарушения: тревожность, травматические кошмары, дисфория, чувство вины, сверхбдительность и трудности в межличностном функционировании. Такие исследования часто не учитывали психопатологию родителей, но могли ее предполагать на основе родительского воздействия.

Подобные типы симптомов были описаны позднее у детей ветеранов Вьетнама^{14,15} – явление, которое было названо «вторичной травматизацией»¹⁶. Эта концепция не подразумевала межпоколенческую передачу, а скорее связывала явление со стрессовым характером жизни с травмированным человеком, который может демонстрировать симптомы, рассказывать о тяжелых переживаниях или ощущать их¹⁷.

В отсутствие биологических механизмов, способных объяснить полученные результаты, все теории были в основном психодинамическими или поведенческими. Например, было высказано предположение о том, что пережившие травму люди экстернализировали свои посттравматические симптомы через невербальное поведение и бессознательно воссоздавали страх и горе, в связи с чем ребенок становился резервуаром для нежелательных, тревожных переживаний родителя^{18,19}.

Были выделены различия между «передачей» от родителя к ребенку, в которой нарушения у ребенка являлись прямым следствием психического состояния родителя, и эффектом, отражающим реакцию ребенка на симптомы у родителей^{11,20}, во избежание ошибочного приписывания травматических эффектов у детей травматическому влиянию родителей на ранних этапах развития ребенка. Также имели место другие возможные взгляды на проблему: семейная динамика, теория привязанности, социальная психология и теория обучения^{11,21-24}.

Одним из самых провокационных высказываний в отношении потомков жертв холокоста был доклад о том, что ветераны четвертой арабо-израильской войны («войны Судного дня»), были более склонны к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) как ответа на боевые действия, если их родители выжили в холокосте²⁵. Наблюдалась также более высокая распространенность ПТСР, аффективных и тревожных расстройств у потомков жертв холокоста, отобранных в основном в связи с обращением за помощью, при проблемах, связанных с холокостом, по сравнению с контролем²⁶. Эти результаты воспроизводились в исследовании, посвященном анализу взаимосвязи между ПТСР у детей и их родителей, которые были оценены непосредственно с помощью клинического интервью с родителем (родителями)²⁷.

Увеличение распространенности ПТСР среди потомков жертв холокоста в ответ на их собственный травматический опыт был связан с материнским ПТСР у жертв холокоста²⁸. Несмотря на то что была обнаружена связь ПТСР с отцовским ПТСР в исследовании австралийских ветеранов Вьетнама и их потомков²⁹, вклад потенциальных материнских симптомов, даже при вторичной травматизации, не оценивался. Редко удается выявить когорту, в которой и у матери, и у отца были схожие воздействия экстремальной травмы, или когорты, в которых воздействие травмы на протяжении жизни оценивалось у обоих родителей, и еще реже производилась оценка психиатрической заболеваемости родителей и взрослых детей одновременно.

Хотя некоторые аспекты межпоколенческих травматических эффектов до сих пор остаются предметом дискуссий, вопрос о наличии клинически наблюдаемых межпоколенческих эффектов у потомков стал менее спорным в последние несколько лет в связи с растущим признанием универсальности этого явления.

Включение биологических исследований в изучение межпоколенческих травматических эффектов

Исследования, посвященные предполагаемым биологическим коррелятам межпоколенческих эффектов, начались в конце 90-х годов прошлого века⁴⁸. Рост распространенности ПТСР среди потомков родителей с ПТСР^{25,27} увеличивал вероятность наличия у потомков жертв холокоста специфических биологических факторов риска возникновения данного расстройства и/или других связанных с травмой аффективных и тревожных нарушений, особенно после столкновения с личным травматическим опытом. Введение биологии в дискуссию о межпоколенческой травме было закономерным результатом ряда открытий в быстро развивающейся нейробиологии ПТСР, которая стала изучать аналогичные вопросы о природе и долгосрочных эффектах травматического воздействия⁴⁹.

Изначальным предметом этих исследований по нескольким причинам была гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН-ось). Во-первых, ГГН-ось уязвима к средовым факторам. Первоначальная гипотеза относительно потомков жертв холокоста заключалась в том, что родительский опыт может изменить регуляцию систем, связанных со стрессом, на раннем этапе развития. Идея была вполне правдоподобной, так как ГГН-ось программируема в период раннего развития^{50,51}. Кроме того, нарушение регуляции стрессовых нейросистем является фундаментальной основой аффективных и тревожных расстройств⁵²⁻⁵⁴, включая ПТСР, которое, как считается, распространено среди потомков. Наконец, были обнаружены интересные данные о низком уровне кортизола и повышенной чувствительности к глюкокортикоидному рецептору (GR) у выживших жертв холокоста и других пострадавших от травм людей с ПТСР; это свидетельствует о том, что опыт травмы может оставить долгосрочные биологические «следы», которые могли бы стать катализаторами длительных адаптаций⁵⁵.

Успехи молекулярной биологии, в том числе понимание взаимодействия генов и окружающей среды и вклада вызванных средой изменений в эпигенетическую регуляцию генов, связанных с ГГН-осью, обеспечили необходимые инструменты для изучения появления длительно сохраняющихся, подверженных преобразованию и, возможно, даже наследуемых изменений в результате воздействия значимых событий, что послужило основой для будущих молекулярных исследований⁵⁶⁻⁵⁹.

Исследования, опубликованные в течение следующего десятилетия, показали, что в отсутствие личного травматического опыта потомки выживших жертв холокоста чаще демонстрировали изменения ГГН-оси, связанные с ПТСР:

низкий уровень кортизола и повышенную чувствительность к GR⁶⁰⁻⁶⁴. Наблюдение за детьми, родители которых пережили другой травматический опыт, согласовывались с этими выводами. Например, более низкий уровень кортизола наблюдался у взрослых потомков ветеранов войны с диагностированным ПТСР по сравнению с потомками ветеранов войны без ПТСР⁶⁵.

Последующие исследования подтвердили, что материнское и отцовское ПТСР связаны с различным биологическим исходом. Ретроспективный анализ данных циркадного ритма кортизола показал, что более низкий уровень кортизола у взрослых потомков жертв холокоста ассоциируется с материнским, но не отцовским ПТСР⁶¹. В другом исследовании было обнаружено, что несколько показателей чувствительности к GR имеют принципиальные различия в случае наличия ПТСР у матери и отца⁶³. В частности, материнское ПТСР коррелирует с более низким уровнем кортизола в моче, а также большей чувствительностью к GR, измеренной с помощью теста ингибирования лизоцима (lysozyme inhibition test; измерение *in vitro* этой чувствительности в периферической ткани) и дексаметазонавого теста (ДСТ). Влияние материнского и отцовского ПТСР на уровень кортизола в моче и ДСТ показало снижение глюкокортикоидной чувствительности у потомства с отцовским, но не материнским ПТСР.

Изначально предполагалось, что биологические эффекты у потомков являются отражением их собственного опыта как результата взаимодействия с травмированными родителями, которые могут иметь клинические симптомы, быть невнимательными или как-то еще ухудшать процесс воспитания^{11,21-25}. Связанные с полом родителя различия в эффектах у потомков аналогичным образом можно рассматривать с той точки зрения, что матери и отцы могут играть различные роли в процессе воспитания и иметь различные особенности поведения. Таким образом, травмированные мать, отец или оба родителя представляют собой ранний внешний фактор, оказывающий влияние на детей. В пользу данной гипотезы свидетельствуют выводы о том, что у потомков жертв холокоста наблюдались более серьезные детские травмы, чем у демографически схожих объектов сравнения, особенно если у одного или обоих родителей был ПТСР⁶⁶. Фактически, низкий уровень кортизола у потомков был связан с сообщениями этих людей об эмоциональном насилии⁶⁶. К тому времени было установлено, что жестокое обращение в раннем детстве само по себе может привести к снижению уровня кортизола⁶⁷⁻⁷¹.

Исследования детей более раннего возраста у матерей, которые сами подвергались насилию, будучи детьми, также выявили влияние на уровень кортизола. В одном исследовании уровень кортизола оказался ниже у детей, чьи матери подвергались в детстве грубому обращению, наряду с наличием у матери биполярного расстройства⁷². Более низкий уровень кортизола и ослабленная реактивность кортизола присутствовали у мальчиков и девочек предподросткового возраста с материнским ПТСР, даже после контроля за травматическими событиями в юности и симптомами психического здоровья⁷³. Ослабленная реактивность кортизола на стресс в связи с материнским ПТСР, возникающим в результате межличностного насилия наблюдалась и у детей в возрасте 12–48 месяцев⁷⁴. У младенцев женщин, подвергшихся грубому обращению со стороны матери, также был выявлен более низкий базовый уровень кортизола при обследовании в возрасте 6 месяцев⁴⁴.

Исследователи также изучили и другие маркеры, помимо ГГН-оси. В одном из исследований сообщалось о том, что дети матерей, перенесших в детском возрасте травму, особенно эмоциональное насилие, имели более высокий уровень активации симпатической нервной системы, по сравнению с детьми матерей с меньшим эмоциональным

насилием, что может быть маркером уязвимости к тревоге. Подобный эффект оставался значительным после учета материнского ПТСР, депрессии и детской травмы⁴⁵. В другом исследовании жестокое обращение в раннем детском возрасте, перенесенное матерью, коррелирует с меньшим внутрочерепным объемом у новорожденных, обследованных в течение двух недель после рождения, связанным с различиями в кортикальном сером веществе⁷⁵. Сообщалось, что этот эффект не зависит от некоторых потенциальных искажающих факторов, таких как социально-экономический статус матери, акушерские осложнения, ожирение, недавнее межличностное насилие, раннее послеродовое стрессовое состояние, гестационный возраст при рождении, пол младенца и постнатальный возраст при МРТ-сканировании.

Поскольку исследования рассматривают потомков проспективно, начиная с максимально близкого к их рождению срока, легче идентифицировать относительный вклад предкоитального, внутриутробного и постнатального влияния на потомство⁷⁶. В самом деле, часть проблем ретроспективных исследований при изучении взрослых детей родителей, перенесших травму, заключается в том, что трудно описать происхождение любого наблюдаемого биологического проявления. Такие исследования также должны включать вклад генотипа, потому что он становится все более понятным и поддающимся распознаванию, так как по крайней мере некоторые «запрограммированные» эпигенетические модификации могут быть обусловлены эффектами взаимодействия гена X и окружающей среды^{5,7}. В самом деле, такие взаимодействия могут помочь объяснить разнообразие ответов детей на эффекты родительской травмы.

Потенциальные механизмы наблюдаемых биологических эффектов у детей, чьи родители подверглись травматическому воздействию

Первым основополагающим научным подходом к пониманию эффектов у потомков была работа Meaney и соавт.^{77,78}, начавшаяся в конце 1980-х годов. Эта группа исследователей первоначально сосредоточилась на долгосрочных последствиях раннего ухода у детенышей крыс, используя модель, в которой матери отделялись от своих новорожденных детенышей в течение нескольких минут каждый день. Во взрослом состоянии у изучаемых крыс регистрировались изменения в уровне базального и стрессового кортикостерона, а также повышенная чувствительность к GR в низкодозовом ДСТ и большее количество GR в гиппокампе⁷⁷⁻⁷⁹.

Тем не менее впоследствии выяснилось, что наблюдаемые эффекты у потомства опосредуются не разлукой с матерью или ранним уходом, обеспечиваемым человеком, а скорее поведением матери после воссоединения с ее детенышами, в частности степени вылизывания и ухода за шерстью детеныша. Потомство матерей, которые проявляли меньшее вылизывание и уход за шерстью, по сравнению с большим, демонстрировало четкие нейроэндокринные и поведенческие параметры, которые сохранялись от F1 до F2^{80,81}.

Этот явный пример программирования в процессе развития, в котором послеродовые воздействия на детенышей (т. е. изменения в вылизывании матерью и уходе за шерстью) вызывали долгосрочные изменения в поведении и реактивности ГГН-оси, что кажется релевантным по отношению к потомкам родителей, подвергшимся травматическому воздействию⁸². Интересно отметить, что нейроэндокринный фенотип потомков жертв холокоста с материнским ПТСР был более совместим с материнской гиперопекой, нежели с пренебрежением со стороны матери, поскольку было установлено, что низкий уровень кортизола у потомства ассоциируется с чрезмерной защитой⁸³. Кроме того, сообщалось о корреляции материнской гиперопеки после стрессо-

вого воздействия с низким соотношением кортизола/дегидроэпиандростерона (ДГЭА) у потомков⁸⁴.

В 2002 г. в одной влиятельной статье было продемонстрировано, что эффекты вылизывания и ухода за шерстью у потомства крыс связаны с эпигенетическим изменением, а именно – метилированием ДНК у промотора гена *GR* (*nr3c1*) в гиппокампе^{85,86}. Позднее авторы расширили этот вывод с эпигенетических меток на одном промоторе гена на одном гене до кластерных эпигенетических изменений в промоторах, связанных с транскрипционной активностью в обширных зонах геномной области^{87–89}. Было установлено, что эффекты у взрослых напрямую связаны с ранним послеродовым средовым влиянием, особенно изменениями материнского ухода, так как они предотвращались перекрестным воспитанием детенышей крыс матерями с различными поведенческими характеристиками^{81,86,90,91}. Устранение эффектов у потомства посредством перекрестного воспитания – хороший пример социальной передачи информации через родительское поведение, а не родительскую ДНК или биологическое наследование. Тем не менее эти данные стали ярким примером того, как ранние экологические факторы и поведение родителей могут влиять на метилирование ДНК потомства, поведение и функцию нейроразличительной стрессовой реакции более чем в одном поколении.

Трудно переоценить то волнение, которое вызвали результаты, демонстрирующие эпигенетическое изменение в мозге в ответ на вариации в послеродовом материнском уходе. Несмотря на то что эпигенетические механизмы и их центральная роль в развитии были известны с 1940-х годов, в соответствии с первоначальным описанием молекулярных механизмов С. Waddington⁹², данные понятия ранее не применялись в качестве объяснений того, как воздействие окружающей среды (такое как, например, родительское поведение) может перепрограммировать биологию гормона стресса, влияющего на мозг и поведение потомства^{93,94}.

Эта изящная серия исследований показала четкую молекулярную связь между материнским поведением и функцией генов потомства, опосредованную эпигенетическими механизмами и имеющую функциональные биологические корреляты в эндокринных и поведенческих эквивалентах, связанных со стрессовой реактивностью^{95,96}. В работе Меанеу и соавт. также было ясно, что эпигенетические эффекты могут возникать на разных этапах жизни, потенциально влияя на риск и повышая уязвимость в отношении ответа на хронические травмы, такие как ПТСР, на протяжении всей жизни^{82,97–101}.

Релевантность эпигенетических механизмов межпоколенческим эффектам

Термин «эпигенетика» употребляется в отношении набора потенциально наследуемых изменений в геноме, которые могут быть вызваны внешними (средовыми) факторами. Эти изменения влияют на функционирование геномной ДНК, связанных с ней гистоновых белков и некодирующих РНК, в совокупности составляющих хроматин, не изменяя саму нуклеотидную последовательность ДНК^{102–104}.

Из описанных механизмов эпигенетической регуляции метилирование ДНК по цитозину было наилучшим образом охарактеризовано для генома млекопитающих^{105,106}. Другие регуляторы хроматина – посттрансляционная модификация гистонов и сопутствующий РНК-сигналинг, изменения структуры нуклеосом более высокого порядка¹⁰².

Эпигенетические модификации влияют на функционирование гена, изменяя регуляторные элементы, что влияет на действие факторов транскрипции гена⁹¹. Как правило, метилирование в определенных участках гена – эффективный способ супрессии гена, обеспечивающий молекуляр-

ный механизм возникновения взаимодействий между геном и средой, не зависящий от конкретного генетического маркера или самого гена¹⁰⁷. Однако вклад генетических воздействий на события, вызванные окружающей средой, недостаточно изучен.

Влияние эпигенетического изменения на функционирование гена определяется спецификой и расположением эпигенетической метки на генах, ее близостью к сайту начала транскрипции и, возможно, к другим важным геномным регуляторным областям^{107–112}. Определить местоположение гена, который активирует соответствующие факторы транскрипции, приводящие к фенотипическим изменениям, – задача нетривиальная. В работе Меанеу и соавт. был установлен молекулярный механизм постнатального программирования глюкокортикоидов и определены области в промоторе гена *GR*, которые приводят к длительным изменениям в биологических системах, связанных со стрессовой реакцией у потомства^{91,113}.

Последующие исследования основывались на этой информации, изучая 1F экзон промотора, относительно небольшую область гена *GR*^{57,114–120}. На самом деле может существовать большое количество других, пока не идентифицированных областей, представляющих интерес для *GR* и других генов.

Трансляционные исследования, связывающие эпигенетические данные, ассоциированные с материнским уходом, у животных с неблагоприятным детским опытом и эффектами у потомства на людях

Первое задокументированное исследование промотора *GR* на людях показало наличие более высокого уровня метилирования промотора *GR* 1F гиппокампа при посмертной гистологии взрослых жертв суицида с неблагоприятным детским опытом в анамнезе, что сходится с данными исследований на детенышах грызунов, воспитываемых матерями, мало вылизывающими и недостаточно ухаживающими за шерстью детеныша^{121,122}.

Результаты, полученные при исследовании тканей мозга людей – жертв жестокого обращения, позволяют предположить, что травмы, полученные в период раннего развития, как и те, что совершаются первичными опекунами, могут влиять на нейробиологические системы развития, связанные с ранней материнской заботой¹²¹. В соответствии с данным наблюдением, при посмертном исследовании мозговой ткани было обнаружено, что более высокий уровень метилирования промотора *GR* в циркулирующих лейкоцитах здоровых взрослых связано с неадекватным, жестоким и разрушительным воспитанием^{123–125}.

Вышеупомянутая работа послужила убедительным обоснованием для изучения метилирования промотора *GR* в мононуклеарных клетках периферической крови у потомков выживших в холокосте. Параллельно с нейроразличительными наблюдениями результаты этих анализов показали значительное влияние материнского и отцовского ПТСР, отражающееся на метилировании гена *GR*¹²⁶. Влияние заключалось в том, что в отсутствие материнского ПТСР у потомства с отцовским ПТСР наблюдался более высокий уровень метилирования промотора *GR*, тогда как потомство с материнским и отцовским ПТСР показало более низкий уровень метилирования этой промоторной области. Низкое метилирование промотора *GR* 1F было связано с большей чувствительностью к *GR*, что подтверждается большим подавлением кортизола в ДМТ. Кроме того, анализ кластеризации клинических шкал самооценки показал, что материнский и отцовский ПТСР связаны с различными клиническими показателями. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, будут существовать различные базовые механизмы для влияния между поколе-

ниями на биологию и поведение потомства в зависимости от пола и статуса ПТСР родителей.

Однако некоторые данные, полученные на потомках, не были напрямую связаны с полом родителей и наличием у них ПТСР. В отдельных случаях это было обусловлено малым размером выборки, что затрудняло проведение такого анализа. Например, предварительное исследование, посвященное метилированию интрона 7 *FKBP5* у выживших жертв холокоста и их детей, продемонстрировало изменения на том же сайте в интроне 7, что и у родителей и их детей, пол или статус ПТСР которых не учитывался¹²⁷. Ген *FKBP5* кодирует белок, который функционирует как кошаперон связанного в ядре клетки кортизол-глюкокортикоидного комплекса¹²⁸. Метилирование *FKBP5* у родителей и их детей имело положительную корреляцию. Однако интересно, что она была разнонаправлена (по сравнению с соответствующей контрольной группой): у потомков жертв холокоста наблюдался более низкий уровень метилирования на этом участке по сравнению с демографически подобранной группой контроля, а среди выживших жертв холокоста – более высокий уровень метилирования по сравнению с соответствующей контрольной группой.

Важно отметить, что результат влияния родительского поведения не следует объединять с «унаследованными» эффектами, связанными с биологической вертикальной передачей генов, даже если оба они могут быть связаны с эпигенетическими результатами. Эпигенетические механизмы функционируют на протяжении всей жизни и очень чувствительны к внешним изменениям. В настоящее время показано, что стрессовые переживания, такие как травма у взрослого человека, независимо от того, были ли они первичными или нет, влияют на метилирование гена *GR* в клетках крови^{118,119,129,130}.

Вклад материнского влияния в пренатальном периоде для потомства посредством фетоплацентарных взаимодействий

Появляющийся массив литературы демонстрирует большую вероятность того, что эффект воздействия травмы на мать может оказывать влияние на детей посредством фетоплацентарных взаимодействий^{131–135}. Эта возможность согласуется с клиническими, нейроэндокринными и эпигенетическими данными, в которых материнское и отцовское ПТСР является предиктором различных психических и биологических последствий у детей^{28,126}.

Внутриутробная среда представляет собой особенно важную обстановку для развития⁹⁵, отличающуюся по механизму от постнатального воспитания или семейной среды, благодаря которому материнская травма или стрессовые переживания могут влиять на эпигенетическое программирование ГН-оси эмбриона¹³⁶. ГН-ось плода развивается и функционирует к 22-й неделе беременности, однако она по-прежнему чувствительна к влиянию окружающей среды^{137,138}. Плацента питает и защищает плод, «амортизируя» эффекты глюкокортикоидов матери, экспрессируя плацентарную 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11 β -HSD2) – фермент, превращающий кортизол в неактивный кортизон¹³⁹.

На животных моделях было показано, что пренатальный стресс снижает экспрессию мРНК 11 β -HSD2 и 11 β -HSD2, связанных с увеличением метилирования 11 β -HSD2 в плаценте¹⁴⁰. Подобные эффекты пренатального стресса могут иметь серьезные последствия воздействия глюкокортикоидов на плод и развитие чувствительных к глюкокортикоидам систем, таких как ГН-ось. Потенциал материнской травмы или стресса для программирования развития плода посредством плацентарных изменений изучался ранее в исследованиях на людях и животных с акцентом на марке-

ры ГН-оси, но в последнее время все больше используется эпигенетическая оценка^{141–145}.

Гестационный возраст плода является важным определяющим фактором пренатального воздействия, что свидетельствует о чувствительных к развитию «окнах развития» плода^{146,147}. Релевантность стадии гестации при воздействии материнской травмы была подчеркнута в проспективном исследовании младенцев, рожденных от матерей, которые были беременны и эвакуированы из Всемирного торгового центра во время терактов 11 сентября 2001 г.¹⁴⁶. У детей наблюдался более низкий уровень кортизола в ассоциации с материнским ПТСР, особенно если травма приходилась на III триместр. В течение 9 месяцев уровни утреннего кортизола у матерей были обратно пропорциональны материнским оценкам дистресса у детей и реакции на новизну. Матери, у которых был ПТСР, оценивали своих младенцев как испытывающих больший стресс ко всему новому, чем матери без ПТСР¹⁴⁸, а дети матерей с ПТСР демонстрировали тревожность и нарушения поведения.

Релевантность пренатальной стадии к воздействиям также была продемонстрирована в двух важных эпидемиологических исследованиях голода в Швеции и Голодной зимы в Нидерландах, которые выявили чрезпоколенческие последствия для здоровья и болезней у детей и внуков¹⁴⁹. Фенотипические и эпигенетические изменения наблюдались у взрослых, которые находились еще в утробе матери в период Голодной зимы в Нидерландах (1944–1945), но только среди тех, чьи матери были на этапе зачатия и в течение первой половины беременности, но не в III триместре или в раннем послеродовом периоде^{150,151}.

В последнее время относительно большое эпигенетическое исследование когорты из жертв Голодной зимы 1944 г. (422 испытуемых и 463 контрольных сиблингов) выявило изменения в метилировании ДНК, специфически связанные с внутриутробным воздействием материнского голода¹⁵². Среди подвергшихся такому воздействию на раннем сроке гестации были определены дополнительные медиаторы CrG. Интересно, что подверженность голоду во время беременности оказывала биологические и поведенческие эффекты на внуков (например, ожирение)¹⁵³. Этот чрезпоколенческий эффект объясняется тем фактом, что пренатальное воздействие оказывает влияние как на плод, так и на зародышевые клетки плода, тем самым напрямую воздействуя на третье поколение. В недавнем исследовании стресс у бабушек во время беременности был связан с изменениями метилирования в геноме у их детей и внуков¹⁵⁴. Также были опубликованы исследования матерей с перенесенной до зачатия травмой без конкретного рассмотрения гестационного возраста на момент воздействия. В ряде небольших исследований была выявлена ассоциация пренатальной материнской травмы с метилированием гена *NR3C1* у потомства. Более высокие уровни метилирования *NR3C1* наблюдались в возрасте 10–19 лет у детей матерей, подвергшихся насилию со стороны полового партнера во время беременности, но не до/после нее¹⁵⁵.

Более высокое метилирование в промоторе гена *NR3C1* наблюдалось также среди новорожденных у матерей в Демократической Республике Конго, подверженных сильному пренатальному стрессу, с сильным эффектом стрессового материнского опыта в связи с войной¹⁵⁶, и у детей женщин, подвергшихся во время беременности геноциду в Руанде, по сравнению с контрольной группой женщин той же этнической группы и беременных в то же время, но не подвергавшихся геноциду. Среди детей женщин, беременных во время ледяного шторма в Квебеке 1998 г., у тех, чьи матери испытывали объективные трудности, но не субъективный дистресс, обнаруживалось метилирование в генах, связанных с иммунной функцией¹⁵⁷. Эти данные позволяют предположить, что эпигенетические изменения у потом-

ства связаны с материнской травмой во время беременности.

Учитывая характер полученных данных, согласующихся с повышенными уровнями кортизола, можно сделать вывод, что воздействие на матерей, возникающее во время беременности, приводит к различным изменениям эпигенетического характера, которые наблюдаются у потомства в случаях, когда материнская (или отцовская) травма произошла до зачатия. Могут быть и другие эффекты, а также лежащие в основе этих эффектов механизмы у потомков: это зависит от истории воздействия травмы и/или психических симптомов до беременности.

При исследовании женщин, травмированных до или во время беременности, возникает один вопрос – это степень влияния на детей психологических симптомов или субъективных реакций на неблагоприятное событие? Возможно, внутриутробные сигналы, которые влияют на биологию плода, обусловлены такими симптомами, как тревога, депрессия или перевозбуждение. Несомненно, женщины с детской или пренатальной травмой могут переживать беременность с амбивалентностью или дистрессом⁷⁶. Таким образом, любое негативное влияние на детей может быть опосредовано симптомами психического здоровья матери во время беременности и, безусловно, распространяется на постнатальный период, создавая соответствующую среду. В исследованиях потомков жертв холокоста одно из наиболее значимых наблюдений заключалось в том, что большинство различий в фенотипе потомства были связаны с постоянным психологическим влиянием родителей.

Этот вопрос также можно частично решить, рассматривая исследование влияния тревожных и аффективных расстройств во время беременности в отсутствие воздействия травмы. В одном из исследований влияние пренатальной депрессии у матери на уровне метилирования в промоторной и экзонной 1F-области гена *NR3C1* в пуповинной крови новорожденного выявило влияние триместра: депрессия/тревожность матери в III триместре связана с более высоким уровнем метилирования *NR3C1* на прогнозируемом NGF1-A связывающем сайте¹⁴¹. Функционально уровни метилирования были связаны со стрессовыми реакциями, отражающимися на уровне кортизола в слюне новорожденного в 3 месяца, что указывает на связь материнского настроения и реакционной способности ГГН-оси детей посредством эпигенетических процессов и чувствительность к стадии развития плода. Напротив, исследование тревоги, связанной с беременностью, показало, что метилирование на 1F-экзоне *NR3C1* у потомства было обусловлено материнской тревожностью только в течение первых двух триместров¹⁵⁸.

Фетоплацентарные взаимодействия: регулирование по полу ребенка

Одним из самых удивительных наблюдений в исследовании влияния материнского стресса во время беременности на потомство является то, что пренатальный стресс имеет разные эффекты на детей мужского и женского пола^{143,159–161}. На животных моделях пренатального стресса воздействие хронического стресса на плод в утробе матери увеличивало стрессовую реактивность ГГН у детенышей-самцов, но не у самок (например, поведенческая реакция на тест с подвешиванием хвоста)^{159,162}. Данные особенности поведения были переданы следующему поколению по мужской линии. Среди мышей, подвергшихся стрессу во время ранних, средних и поздних этапов беременности, у самцов F1 с пренатальным стрессовым воздействием на раннем сроке беременности наблюдались поведенческие показатели стрессовой чувствительности и ангедонии, изменения экспрессии GR и экспрессии кортикотрофина (CRF) и повышенная чувствитель-

ность ГГН-оси, с соответствующим изменением CRF и метилированием гена *nr3c1*¹⁵⁹.

Важность пола плода или, более конкретно, клеток трофобласта из эмбриона, отражающего пол плода, заключается в том, что они могут избирательно регулировать эпигенетические сигналы в плаценте; это приводит к избирательной передаче сигналов, которая возвращается обратно к потомству¹⁴⁰. Эти плацентарные различия, связанные с полом, могут обеспечить защиту или уязвимость плода посредством избирательного воздействия гормонов стресса матери. Например, стрессовое воздействие на раннем гестационном сроке приводило к половым различиям в экспрессии и метилировании генов в плаценте, связанных с ростом и транспортом питательных веществ¹⁵⁹.

Авторы недавнего обзора половых различий в программировании ГГН-оси пришли к выводу о том, что у потомков женского пола, подвергнутых пренатальному стрессовому воздействию, наблюдалась более высокая реактивность ГГН-оси, по сравнению с мужчинами с аналогичным воздействием. Различия наблюдались в экспрессии 11 β -HSD-ферментов плаценты, однако пренатальный стресс у людей был связан с изменениями в суточной секреции кортизола у мужчин, не наблюдающимися у женщин¹⁶³. Таким образом, эффекты варьируют у представителей разного вида и пола, в зависимости от измеряемого параметра.

Несмотря на наличие обоснованного предположения о том, что пренатальные материнские воздействия приводят к широкому спектру поведенческих и биологических последствий у потомства, по-прежнему существует потребность в разъяснении различного вклада материнского воздействия, с учетом природы воздействия, времени воздействия во время беременности, пола плода, характера симптомов матери или других потенциально значимых вкладов, таких как питание, воздействие токсинов, факторов доставки, влияния медикаментов, социально-демографических переменных и других потенциальных факторов.

В исследованиях, где также изучается потомство, трудно отличить пренатальное воздействие от послеродовых материнских факторов, но исследования, изучающие потомство в непосредственной близости от момента рождения, могут быть особенно информативными в отношении биологии потомства. Они будут менее информативными в отношении фенотипа потомства, который проявляется позже в его жизни.

Исследования пренатального материнского воздействия не дают полных данных о нескольких других факторах, которые могут иметь последствия у потомков. Особый интерес представляет потенциальный вклад травматизма до периода зачатия у матерей (или отцов) в пренатальное воздействие во внутриутробном периоде. Воздействие травмы в период до зачатия, пренатальный стресс и послеродовое воспитание вряд ли будут независимы у людей, что усложнит возможность сделать выводы о конкретных влияниях на потомство.

Межпоколенческие эффекты материнской травмы в период до зачатия

Заманчиво предполагать, что обнаружение травмы в период до зачатия, особенно возникающей до полового созревания, представляют собой вызванные травмой эпигенетические изменения ооцита, которые поддерживаются на протяжении всего эмбриогенеза и/или восстанавливаются после зачатия, тем самым влияя на плацентарную среду¹⁶⁴. На данный момент нет исследований, посвященных данному вопросу, на животных или людях. Сложности рассмотрения этого вопроса очевидны, поскольку методологически чрезвычайно сложно отличить эффекты в ооците от эффектов фетоплацентарной среды. Хотя все ооциты женщины существуют на момент ее рождения, они могут быть

подвержены воздействию окружающей среды, особенно в детстве¹⁶⁵. Ооциты остаются в гаплоидном деметилированном состоянии до полового созревания и поэтому уязвимы к средовым факторам¹⁶⁶.

Понятие о том, что ооциты могут быть затронуты травмой до зачатия, согласуется с выводами у потомков жертв холокоста в связи с возрастом матери на момент холокоста. Однако это объяснение, несомненно, будет логическим выводом. Было установлено, что материнский возраст на момент холокоста и материнское ПТСР независимо влияют на уровни кортизола в моче и метаболизм кортизола у взрослых детей, причем самые сильные последствия отмечаются у потомков матерей, которые были детьми на момент Второй мировой войны¹⁶⁷. В неопубликованном исследовании более ранний возраст матери во время холокоста также был связан с более низким уровнем метилирования *FKBP5* интрона 7 у потомства.

Такие данные следует интерпретировать с осторожностью. Что касается воздействий во время Второй мировой войны, включая исследования голода в Нидерландах, трудно, если вообще возможно, точно выяснить, когда начался травматический период. Дисперсия, связанная с отсутствием оценки стресса в предшествующих поколениях, и ее релевантность для любых материнских воздействий неизвестны и создают трудности в установлении механизмов. Однако ограниченные данные, свидетельствующие о связи эпигенетических изменений с возрастом матери на момент воздействия травмы, предполагают потенциальный вклад как внутриутробного влияния, так и, возможно, влияния эпигенетических изменений в гаметах в период до зачатия.

Трудность в анализе вклада различных материнских влияний на потомство не означает, что эпигенетические изменения ооцитов не отражаются на фенотипе потомства: для того чтобы сделать однозначные выводы, необходимы инновационные методы исследования. Тем не менее была продемонстрирована возможность влияния ассоциированных с травмой эпигенетических изменений в зародышевых клетках на фенотип потомства, связанного со сперматозоидами.

Эффекты у потомства могут быть опосредованы, в частности, эпигенетическими изменениями в родительских зародышевых клетках в результате приобретенного ими стрессового воздействия на протяжении всей жизни^{3,168-170}. Зародышевые клетки как у женщин, так и у мужчин могут быть подвержены воздействию травмы, но критические периоды для воздействия на ооциты и сперматозоиды могут быть различными. Соответственно, характер эффектов может различаться в ооцитах и сперматозоидах в зависимости от воздействия травмы. Степень, в которой связанные с воздействием изменения в зародышевых клетках аналогичны эпигенетическим изменениям в мозге, — область для дальнейших исследований^{171,172}.

Эффекты отцовского предкоитального периода и фенотип потомков: доказательство концепции о роли сперматозоидов

Во все большем количестве источников литературы основное внимание уделяется отцовской передаче посредством сперматозоидов^{3,173}. В отличие от ооцитов, образующихся у женщин еще до их до рождения, сперматогенез у мужчин начинается в яичках в период полового созревания и продолжается на протяжении всей жизни¹⁷⁴. Изучение передачи через сперматозоиды устраняет путаницу, создаваемую влиянием фетоплацентарной среды, факторов доставки и материнской заботы, описанных выше. Кроме того, воздействие стресса на отца в предкоитальный период на любом этапе развития может влиять на гаметы, но, как и у женщин, существуют критические периоды большей уязвимости к агрессивным факторам.

Эпигенетические механизмы, вовлеченные в процесс передачи стрессовых эффектов посредством сперматозоидов, включают в себя метилирование ДНК, окислительное повреждение ДНК сперматозоидов, модификации гистонов и изменения в малой некодирующей РНК¹⁷⁵⁻¹⁷⁹, включая микро-РНК^{180,181}. Изменения в любом из этих свойств в сперматозоидах могут влиять на экспрессию генов и другие биологические процессы в развивающемся эмбрионе и плоде, устанавливая стадию фенотипического изменения потомства¹⁸². Важно отметить, что в тех случаях, когда такие процессы приводят к модификации метилирования ДНК, процесс передачи будет оставаться косвенным, несмотря на опосредованность зародышевыми клетками. Это связанное с событием изменение в биологии зародышевых клеток, а не оригинальная «травма», создает метилированную метку.

На сегодняшний день нет исследований на людях, которые бы непосредственно изучали чрезпоколенческие эффекты, передающиеся через сперматозоиды. Таким образом, нет данных об эпигенетических изменениях сперматозоидов отцов, подвергавшихся неблагоприятному воздействию, с изучением соответствующих потенциальных изменений в сперме их сыновей. Тем не менее было проведено несколько обсервационных исследований, демонстрирующих, что воздействие средовых факторов: голода, ожирения, курения, алкоголя, токсинов и стресса — на мужчин приводит к поведенческим и биологическим последствиям у потомства¹⁸³⁻¹⁸⁷. Некоторые из этих воздействий также были связаны с изменениями в сперме отцов. Однако убедительные данные, демонстрирующие наследственные эпигенетические изменения, были получены только на животных моделях^{179,181}, что подтверждается лучшим пониманием сложных деталей эпигенетических механизмов, связанных с эмбриологией млекопитающих и развитием плода.

Сейчас считается, что некоторые эпигенетические изменения в зародышевых клетках могут выжить при почти полном уничтожении метилирования ДНК, которое происходит до имплантации эмбриона или связано с другими эпигенетическими механизмами^{188,189}. Метки метилирования ДНК восстанавливаются после их уничтожения, что позволяет протекать дальнейшему развитию, включая клеточную дифференциацию¹⁹⁰. Некоторые эмбриональные клетки станут зародышевыми клетками (сперматозоидами и ооцитами). В первичных зародышевых клетках метилирование ДНК снова разрушается и восстанавливается в зависимости от пола передающего родителя¹⁹⁰. Из-за явления, называемого импринтингом, материнские и отцовские геномы маркируются и перепрограммируются по-разному, а небольшое число областей метилированного ДНК родители могут оставаться интактными^{173,189,191}.

Геномные импринтинговые паттерны могут оказывать значительное влияние на эмбриональный фенотип^{192,193}. Это обеспечивает по меньшей мере один предполагаемый механизм в дополнение к родительским эффектам передачи индуцированной средой эпигенетической метки из поколения в поколение. Следует, однако, отметить, что точный характер механизмов, связанных с передачей через гаметы, по-прежнему неясен, знания в этой области накапливаются и расширяются, даже несмотря на то, что данные эффекты были продемонстрированы в исследованиях на млекопитающих¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Представляет интерес сравнение эффектов отцов, зачавших ребенка во время Голодной зимы в Нидерландах, с эффектами матерей, которые могли бы повлиять на развитие потомства в утробе. Потомство отцов F1, но не матерей F1, подвергшееся воздействию голода в пренатальном периоде, имело более высокие индекс массы тела и показатели ожирения, чем у взрослых¹⁹⁷. В Швеции ограниченный объем продовольствия повлиял на показатели смертности у

внуков по отцовской линии. Голод у дедушек по отцовской линии повлиял на показатели смертности только у внуков, тогда как ограниченный доступ к питанию (голод) у бабушек по отцовской линии был связан со смертностью внуков. Эти эффекты наблюдались только при ограниченном доступе к пище до наступления полового созревания, поддерживая гипотезу о том, что передача произошла посредством эпигенетического программирования гамет и может быть опосредована X- и Y-хромосомами^{181,195}.

Существует несколько наблюдений, свидетельствующих, что воздействие на отцов или даже дедов влияет на потомство через негеномные механизмы передачи. Исследование с тремя поколениями, оценивающие ожирение у мужчин и женщин, продемонстрировало различные факторы риска и защитные факторы, связанные с наличием у дедушек и бабушек и у родителей пищи в период полового созревания¹⁹⁴. Переедание у дедушек по отцовской линии было связано с повышенным риском развития диабета у внуков, тогда как ограниченная доступность пищи у отцов была связана с защитой от смерти по сердечно-сосудистым причинам у сыновей. Было высказано предположение, что эти изменения были опосредованы связанными с питанием чрезпоколенческими эффектами по мужской линии, включая модификации ДНК и/или гистонов в сперматозоидах. Интересно, что повторный анализ этих данных показал, что жизненные обстоятельства в раннем периоде развития ребенка также были релевантны данным передачи от отца к сыну, но, когда детские факторы у сыновей контролировались в статистических анализах, эффекты передачи через мужскую линию усилились¹⁹⁴.

Выраженный алкоголизм у отцов также связан с неврологическим и поведенческим дефицитом у детей¹⁹⁸. Изменения в метилировании ДНК наблюдались в сперматозоидах мужчин с алкогольной или опиоидной зависимостью^{199,200}, но изменения у потомства не оценивались. Сообщалось, что курение повышало риск развития детского рака потомков курильщиков-мужчин¹⁸⁷, и впоследствии было установлено, что риск связан с уменьшением количества сперматозоидов, их подвижности и морфологии, а также поврежденной микро-РНК, митохондрий и белка у родителей-курильщиков^{201,202}. Данные британского исследования Avon Longitudinal Study of Parents and Children демонстрируют выявленные эффекты отцовского курения на потомство, но только при курении до полового созревания¹⁹⁵.

В этих случаях было высказано предположение о том, что изменения окружающей среды внутри семенников / придатков яичек приводят к эпигенетическим изменениям в развитии или созревании сперматозоидов, которые затем переносятся на ооцит при оплодотворении, влияя на экспрессию генов на раннем этапе развития эмбриона либо модулируя ДНК метилтрансферазы или гистоновые регуляторы.

В отсутствие исследований, изучающих последствия травмы через мужскую зародышевую линию у людей, приведенные выше результаты показывают, что широкий диапазон средовых воздействий, а не только воздействие экстремальной травмы, может иметь биологические и поведенческие последствия, сохраняющиеся в одном или нескольких поколениях. Будущие исследования, изучающие поведенческие и эпигенетические последствия на сперматозоидах у мужчин в аспекте до- и послепубертатного воздействия травмы и их потомков, смогут прояснить данный вопрос.

Исследования меж- и чрезпоколенческого стресса у самцов грызунов

Исследования возможной передачи последствий стресса между поколениями через эпигенетические метки в сперматозоидах были проведены на грызунах. Они включали

воздействия стрессовых и неблагоприятных социальных событий на разных стадиях развития до момента зачатия^{149,175,176,179,181,203,204}. Такие исследования дали весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что воздействие экстремального стресса у мужчин может повлиять на мозг, поведение и сперматозоиды в следующем поколении^{176,179}.

В одном исследовании самцы мышей были подвергнуты воздействию страха в возрасте двух месяцев (после полового созревания, но еще не взрослые) при помощи одоранта. Одорант ацетофенон в сочетании с электрическим шоком приводил к поведенческой чувствительности у мышей, испытывающих страх, а также изменениям метилирования ДНК в головном мозге и сперматозоидах рецептора M71, чувствительного к ацетофенону. Наблюдался также увеличенный размер в M71-специфических клубочках обонятельного эпителия и луковице¹⁷⁵. Потомство (F1) от F0 самцов, подвергшихся влиянию одоранта, скрещенных с интактными самками, также показало сходные изменения в мозге и сперме. Когда самцы F1 были спарены, изменения в мозге сохранялись у потомства F2, демонстрируя сохранение эффекта через два поколения.

Для имплантации сперматозоидов интактной самке применяли экстракорпоральное оплодотворение. Это привело к аналогичным поведенческим и биологическим результатам у F1, что также указывает на биологическое наследование посредством сперматозоидов. Исследование экстракорпорального оплодотворения позволило соотнести наблюдаемые изменения со сперматозоидами, а не, к примеру, материнскими реакциями на поведение отца во время спаривания или другими потенциальными факторами. Чтобы еще более тщательно устранить любой материнский вклад в эффекты потомства, было проведено исследование с перекрестным воспитанием, которое подтвердило отсутствие материнского воздействия на наблюдаемый фенотип потомства.

Эта серия исследований дает четкую демонстрацию эпигенетически опосредованного чрезпоколенческого биологического наследования посредством сперматозоидов поведенческого признака и соответствующих нейроанатомических изменений мозга, сохраняющихся в течение двух поколений.

Подобное наблюдение отцовских эффектов между поколениями возникло из другой парадигмы, в которой две группы самцов мышей подвергались воздействию широкого спектра стрессогенных факторов в течение 42 дней в период полового созревания или взрослой жизни¹⁷⁹. Эти мыши (F0) продемонстрировали поведенческие изменения в ответ на стрессогенный фактор, а также изменения в нескольких специфических микро-РНК сперматозоидов. Самцов скрещивали с интактными самками и получали потомство с притупленной чувствительностью ГН-оси и изменения транскрипции генов *GR* в паравентрикулярном ядре¹⁷⁹.

Эти данные подтвердили, что раннее или позднее воздействие на жизнь у мышей-самцов может влиять на микро-РНК зародышевых клеток и такого воздействия достаточно, чтобы привести к формированию аналогичного фенотипа в последующем поколении, что снова подтверждает концепцию передачи посредством сперматозоидов на независимых животных моделях. Это исследование примечательно для изучения как самцов, так и самок F1. Однако были отмечены значительные различия при оценке эндокринных и поведенческих параметров, не было зависимости между полом и отцовским стрессом у потомков родителей, подвергшихся воздействию на стадии полового созревания или зрелости.

Независимая исследовательская группа также продемонстрировала, что небольшие некодирующие РНК (snRNAs), распространенные в сперматозоидах, могут

опосредовать наследование приобретенных в среде признаков или фенотипов у мышей¹⁷⁶. В частности, стресс в период раннего развития, моделируемый непредсказуемым отделением от матери и материнским стрессом, привел к депрессивным паттернам поведения на воздействие новой среды и изменениям *sncRNAs* в сперматозоидах у F1. F0, подвергнутый нескольким непредсказуемым стрессогенным факторам и отделению от матери, демонстрировал изменения, которые можно было наблюдать в течение двух поколений¹⁷⁶. Когда измененные микро-РНК сперматозоидов самцов, подвергнутых влиянию стресса, вводились в оплодотворенные ооциты дикого типа, сопоставимые поведенческие, метаболические и молекулярные результаты наблюдались у потомства F2, что указывало на передачу эпигенетических меток. Кроме того, F3-потомство этих животных продолжало демонстрировать фенотипические различия, свидетельствующие о сохранении последствий стресса, передающихся через сперматозоиды.

Другое исследование также показало, что качественное улучшение обстановки после воздействия стресса в F0 может изменить и даже предотвратить некоторые последствия²⁰⁵. Раннее отделение от матери приводило к уменьшению метилирования ДНК *nr3c1* в клетках гиппокампа и сперматозоидах, а также к ослабленному копинг-поведению. Но при улучшениях в окружающей обстановке в отношении переучивания к вскармливанию не материнским молоком до наступления взрослой жизни поведенческие эффекты и метилирование больше не наблюдались в F0 или F1. Эти данные показывают, что вызванные стрессом изменения в зародышевых клетках не являются неизменными и могут меняться при альтернативных переменах в обстановке, которые направлены на стимулирование пластичности. Именно по этой причине экологические эффекты, которые передаются через поколения, не обязательно будут являться предикторами негативных последствий для поколений, что создает проблемы для их интерпретации.

Кроме того, не все стрессогенные факторы влияют на сперматозоиды в межпоколенческом отношении. Например, в модели стресса социального поражения и у самцов, и у самок в F1 наблюдались изменения поведения, но у самцов F1 был более широкий диапазон патологических поведенческих реакций²⁰⁴. Однако эти результаты не наблюдались при выведении потомства путем оплодотворения *in vitro*, подразумевая большее поведенческое влияние, чем эпигенетическое воздействие на клетки.

Таким образом, данные концентрируются вокруг проблемы роли эпигенетических механизмов. Однако существует огромное разнообразие в эффектах и возможностях модификации даже мощных влияний некодирующих РНК, хроматина и метилирования ДНК. Будущие исследования могут определить более точный характер стрессогенных факторов и их чувствительность к изменениям посредством целенаправленных воздействий на среду с целью повышения устойчивости^{175,206,207}.

Выводы и перспективные направления

Научные исследования быстро идентифицируют эпигенетические механизмы, чтобы объяснить, как воздействие окружающей среды может привести к устойчивому изменению функционирования ДНК, которое может быть передано будущим поколениям. В данном обзоре рассматривались две крупные категории эффектов у потомства, наиболее вероятно опосредуемые эпигенетическими механизмами. Первые включают в себя адаптации потомков к воздействию на них внешних факторов в раннем возрасте или даже внутриутробно. Эти изменения, скорее всего, будут опосредованы в основном симптомами, связанными с материнской травмой, но важными могут оказаться несколько факторов, включая отцовские эффекты, связанные с трав-

мой. Второе – это последствия родительской травмы в период до зачатия детей, которые остаются в зародышевых клетках и после зачатия, влияя на развитие потомства в матке и последующий постнатальный фенотип.

В обоих случаях передача является результатом эффектов родительского воздействия. В отношении потомства, рожденного двумя пережившими травмы родителями, эти два способа эпигенетических влияний, вероятно, будут взаимодействовать, и в действительности очень сложно отдельно рассматривать различные влияния на окончательный фенотип потомства, не говоря уже о тех, которые были связаны с собственным негативным опытом у потомства в детстве, юности и взрослой жизни.

Эпигенетические механизмы были предпочтительнее генетического обоснования (или взаимодействий между генами и окружающей средой) межпоколенческих эффектов, отчасти из-за их возможности объяснить фенотипические различия в потомстве, связанные с воздействием материнской и отцовской травмы. В отношении человека в настоящее время научные данные говорят о некоторых зарегистрированных нейроэндокринных и эпигенетических изменениях, связанных с травматическим воздействием на мать и отца и ПТСР, однако исследования еще не окончательно продемонстрировали эпигенетическую передачу травматических эффектов на людях.

Тем не менее результаты на животных моделях, предполагающие эпигенетические механизмы при передаче стрессовых эффектов через зародышевые клетки, вызывают энтузиазм в отношении возможности наличия подобных механизмов у людей. Доказательства существования этих механизмов требуют проспективных и продольных исследований, включающих изучение нескольких поколений. Параллельные исследования на животных позволяют более точно разъяснить эффекты конкретных опытов и механизмов с помощью использования оплодотворения *in vitro* и перекрестных исследований.

Исследования эпигенетического наследования эффектов травмы сталкиваются со многими научными и методологическими сложностями, не говоря уже о концептуальных вопросах, касающихся интерпретации передаваемых эффектов. В этом обзоре не рассматривается вклад генетических факторов в эпигенетические изменения, связанные с травмой, но в будущих исследованиях следует учесть как генетические, так и средовые факторы, усиливающие или смягчающие эффекты у потомства.

Другие области для будущих исследований касаются значимости возраста или стадии развития, в момент которых произошла травма, связанная с последствиями у потомства, а также представлений о том, что дети мужского и женского пола могут быть по-разному затронуты материнской и отцовской травмой. Кроме того, существует ограниченное число данных о возможном обращении межпоколенческих эффектов и роли его в формировании устойчивости²⁰⁵.

В настоящее время не совсем ясно значение межпоколенческой передачи травматических эффектов для потомства. Можно утверждать, что эта передача будет индикатором повышенной уязвимости. С другой стороны, эта передача может увеличить адаптационную способность потомства за счет биологической подготовки к неблагоприятным обстоятельствам, подобным тем, с которыми столкнулся родитель. В конечном счете, потенциальная польза и возможная устойчивость признака, вызванного влиянием среды и переданного потомству, будут зависеть от окружающей обстановки, в которой будет находиться потомок.

В настоящем обзоре освещается ряд сложностей, влияющих на возможность сделать вывод о механизмах, лежащих в основе межпоколенческой и чрезпоколенческой переда-

чи. Не вызывает сомнений, что люди страдают от последствий воздействия травмы в предыдущих поколениях. Утверждение о том, что эффект действительно является чрезпоколенческим, требует исключения прямого воздействия потомства как причинного механизма. Таким образом, в отношении женского пола: признаки должны наблюдаться у женщин F3, чтобы считаться чрезпоколенческими, потому что дети женщины F1 подвергались стрессу во время беременности через внутриутробную среду. Это может, в свою очередь, влиять на программирование зародышевой линии плода F1, которое наблюдалось бы у ее детей F2. Только родившееся материнское F3-потомство не было бы непосредственно подвержено стрессовому фактору. У мужчин на F1 можно влиять через зародышевую линию отца F0, подвергнутого стрессу, но, поскольку сперматозоиды у плода не образуются (как яйцеклетка у женщины), передача признаков травмы к F2 будет считаться уже чрезпоколенческой.

Эти руководящие принципы следует иметь в виду при проведении исследований эффектов травмы потомства во втором и последующих поколениях. Концепция межпоколенческой передачи вызвала большой резонанс среди людей, которые чувствуют себя пострадавшими от опыта своих родителей. Концепция также поддерживается сообществами, которые пострадали от значительного травматического опыта через несколько поколений. То, что существует потенциальное биологическое или молекулярное отображение межпоколенческих эффектов, похоже, подтверждает достоверность опыта людей, которые ощущают, что несут в себе последствия трудностей своих родителей, даже если концепция может подразумевать наличие у них повреждений, нарушений или постоянное нахождение в неблагоприятных условиях. Также важно подчеркнуть отсутствие постоянства эффектов при изменении обстановки.

Дальнейшие исследования в этой области, вероятно, покажут, что эпигенетические изменения являются отражением воздействия окружающей среды и, следовательно, по определению податливы. Даже потенциально наследуемые изменения могут быть модифицированы из-за средовых влияний. Роль генетики в опосредовании индуцированных средой эпигенетических эффектов остается важным потенциальным полем для исследований.

Принцип эпигенетической пластичности подразумевает, что изменения в эпигеноме могут быть «переустановлены», когда агрессивные средовые факторы больше не будут присутствовать или когда изменения достаточно для решения проблемы новым путем.

Способность гибко реагировать на внешние стимулы, адаптивные в своей основе, является основой жизнеспособности человека.

Благодарность

Авторы хотели бы поблагодарить L.M. Bierer и M.J. Meapey за их комментарии и очень тщательный обзор данной статьи, а также A. Ropes за помощь в подготовке рукописи.

Библиография

- Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 2018;83:886-94.
- Clarke HJ, Vieux KF. Epigenetic inheritance through the female germline: the known, the unknown, and the possible. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:106-16.
- Bohacek J, Mansuy IM. Molecular insights into transgenerational nongenetic inheritance of acquired behaviours. *Nat Rev Genet* 2015;16:641-52.
- Ly L, Chan D, Trasler JM. Developmental windows of susceptibility for epigenetic inheritance through the male germline. *Semin Cell Dev Biol* 2015;43:96-105.

- Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nat Rev Genet* 2011;12:565-75.
- Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2016;6.
- Yehuda R, Lehrner A, Bierer LM. The public reception of putative epigenetic mechanisms in the transgenerational effects of trauma. Submitted for publication.
- Rakoff V. A long term effect of the concentration camp experience. *Viewpoints* 1966;1:17-22.
- Sigal JJ, Weinfeld M. Trauma and rebirth: intergenerational effects of the Holocaust. New York: Praeger, 1989.
- Yehuda R, Giller E. Comments on the lack of integration between the Holocaust and PTSD literatures. *PTSD Research Quarterly* 1994;5:5-7.
- Kellerman NP. Psychopathology in children of Holocaust survivors: a review of the research literature. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001;38:36.
- Solkoff N. Children of survivors of the Nazi Holocaust: a critical review of the literature. *Am J Orthopsychiatry* 1992;62:342.
- Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Sagi-Schwartz A. Are children of Holocaust survivors less well-adapted? A meta-analytic investigation of secondary traumatization. *J Trauma Stress* 2003;16:459-69.
- Ancharoff MRM, Munroe J, Fisher L. The legacy of combat trauma: clinical implications of intergenerational transmission. In: Danieli Y (ed). *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. Boston: Springer, 1998:257-76.
- Harkness L. Transgenerational transmission of war-related trauma. In: Wilson JP, Raphael B (eds). *International handbook of traumatic stress syndromes*. Boston: Springer, 1993:635-43.
- Rosenheck R, Nathan P. Secondary traumatization in children of Vietnam veterans. *Hosp Community Psychiatry* 1985;36:538-9.
- Figley CR. Catastrophes: an overview of family reactions. In: Figley CR, McCubbin HI (eds). New York: Brunner/Mazel, 1983:3-20.
- Barocas HA, Barocas CB. Separation-individuation conflicts in children of holocaust survivors. *J Contemp Psychother* 1980;11:6-14.
- Kestenberg JS. Psychoanalyses of children of survivors from the holocaust: case presentations and assessment. *J Am Psychoanal Assoc* 1980;28:775-804.
- Schwartz S, Dohrenwend BP, Levav I. Nongenetic familial transmission of psychiatric disorders? Evidence from children of Holocaust survivors. *J Health Soc Behav* 1994;35:385-402.
- Danieli Y. *International handbook of multigenerational legacies of trauma*. New York: Plenum, 1998.
- Bar-On D, Eland J, Kleber RJ et al. Multigenerational perspectives on coping with the Holocaust experience: an attachment perspective for understanding the developmental sequelae of trauma across generations. *Int J Behav Dev* 1998;22:315-38.
- Abrams MS. Intergenerational transmission of trauma: recent contributions from the literature of family systems approaches to treatment. *Am J Psychother* 1999;53:225.
- Schechter DS, Zygumt A, Coates SW et al. Caregiver traumatization adversely impacts young children's mental representations on the MacArthur Story Stem Battery. *Attach Hum Dev* 2007;9:187-205.
- Solomon Z, Kotler M, Mikulincer M. Combat-related posttraumatic stress disorder among second-generation Holocaust survivors: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 1988;145:865-8.
- Yehuda R, Schmeidler J, Wainberg M et al. Vulnerability to posttraumatic stress disorder in adult offspring of Holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 1998;155:1163-71.
- Yehuda R, Schmeidler J, Giller EL et al. Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. *Am J Psychiatry* 1998;155:841-3.
- Yehuda R, Bell A, Bierer LM et al. Maternal, not paternal, PTSD is related to increased risk for PTSD in offspring of Holocaust survivors. *J Psychiatr Res* 2008;42:1104-11.
- O'Toole BI, Burton MJ, Rothwell A et al. Intergenerational transmission of post-traumatic stress disorder in Australian Vietnam veterans' families. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:363-72.
- Evans-Campbell T. Historical trauma in American Indian/Native Alaska communities: a multilevel framework for exploring impacts on individuals, families, and communities. *J Interpers Violence* 2008;23:316-38.
- Gone JP. Redressing First Nations historical trauma: theorizing mechanisms for indigenous culture as mental health treatment. *Transcult Psychiatry* 2013;50:683-706.

32. Eyerman R. Cultural trauma: slavery and the formation of African American identity. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
33. DeGruy J. Post traumatic slave syndrome: America's legacy of enduring injury and healing. Baltimore: Uptone, 2005.
34. Raphael B, Swan P, Martinek N. Intergenerational aspects of trauma for Australian Aboriginal people. In: Danieli Y (ed). International handbook of multigenerational legacies of trauma. Boston: Springer, 1998:327-39.
35. Pihama L, Reynolds P, Smith C et al. Positioning historical trauma theory within Aotearoa New Zealand. *AlterNative* 2014;10:248-62.
36. Field NP, Muong S, Sochanvimean V. Parental styles in the intergenerational transmission of trauma stemming from the Khmer Rouge regime in Cambodia. *Am J Orthopsychiatry* 2013;83:483-94.
37. Münyas B. Genocide in the minds of Cambodian youth: transmitting (hi)-stories of genocide to second and third generations in Cambodia. *J Genocide Res* 2008;10:413-39.
38. Azarian-Ceccato N. Reverberations of the Armenian genocide: narrative's intergenerational transmission and the task of not forgetting. *Narrat Inq* 2010;20:106-23.
39. Karenian H, Livaditis M, Karenian S et al. Collective trauma transmission and traumatic reactions among descendants of Armenian refugees. *Int J Soc Psychiatry* 2011;57:327-37.
40. Roth M, Neuner F, Elbert T. Transgenerational consequences of PTSD: risk factors for the mental health of children whose mothers have been exposed to the Rwandan genocide. *Int J Ment Health Syst* 2014;8:12.
41. Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry* 2014;15:334-45.
42. Barron IG, Abdallah G. Intergenerational trauma in the occupied Palestinian territories: effect on children and promotion of healing. *J Child Adolesc Trauma* 2015;8:103-10.
43. Svob C, Brown NR, Takšić V et al. Intergenerational transmission of historical memories and social-distance attitudes in post-war second-generation Croats. *Mem Cognit* 2016;44:846-55.
44. Brand SR, Brennan PA, Newport DJ et al. The impact of maternal childhood abuse on maternal and infant HPA axis function in the postpartum period. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:686-93.
45. Jovanovic T, Smith A, Kamkwala A et al. Physiological markers of anxiety are increased in children of abused mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:844-52.
46. Juul SH, Hendrix C, Robinson B et al. Maternal early-life trauma and affective parenting style: the mediating role of HPA-axis function. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:17-23.
47. Myhre MC, Dyb GA, Wentzel-Larsen T et al. Maternal childhood abuse predicts externalizing behaviour in toddlers: a prospective cohort study. *Scand J Publ Health* 2014;42:263-9.
48. Yehuda R. Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry* 1999;44:34-9.
49. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry* 1995;152:1705-13.
50. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res* 2007;167:17-34.
51. Matthews SG. Early programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:373-80.
52. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192.
53. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:169-91.
54. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13-25.
55. Yehuda R, Kahana B, Binder-Brynes K et al. Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:982-6.
56. McGowan PO. Epigenomic mechanisms of early adversity and HPA dysfunction: considerations for PTSD research. *Front Psychiatry* 2013;4:110.
57. Palma-Gudiel H, Cordova-Palamera A, Leza JC et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:520-35.
58. Yehuda R, Koenen KC, Galea S et al. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD. *Dis Markers* 2011;30:67-76.
59. Zannas AS, Provencal N, Binder EB. Epigenetics of posttraumatic stress disorder: current evidence, challenges, and future directions. *Biol Psychiatry* 2015;78:327-35.
60. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Cortisol levels in adult offspring of Holocaust survivors: relation to PTSD symptom severity in the parent and child. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:171-80.
61. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR et al. Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1040-8.
62. Yehuda R, Blair W, Labinsky E et al. Effects of parental PTSD on the cortisol response to dexamethasone administration in their adult offspring. *Am J Psychiatry* 2007;164:163-6.
63. Lehrner A, Bierer LM, Passarelli V et al. Maternal PTSD associates with greater glucocorticoid sensitivity in offspring of Holocaust survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:213-20.
64. Yehuda R, Bierer LM, Schmeidler J et al. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. *Am J Psychiatry* 2000;157:1252-9.
65. Yahyavi ST, Zarghami M, Naghshvar F et al. Relationship of cortisol, norepinephrine, and epinephrine levels with war-induced posttraumatic stress disorder in fathers and their offspring. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:93-8.
66. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Dev Psychopathol* 2001;13:733-53.
67. Heim C, Newport DJ, Bonsall R et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001;158:575-81.
68. Carpenter LL, Carvalho JP, Tyrka AR et al. Decreased adrenocorticotropic hormone and cortisol responses to stress in healthy adults reporting significant childhood maltreatment. *Biol Psychiatry* 2007;62:1080-7.
69. Heim C, Ehler U, Hanker JP et al. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med* 1998;60:309-18.
70. King JA, Mandansky D, King S et al. Early sexual abuse and low cortisol. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:71-4.
71. Trickett PK, Noll JG, Susman EJ et al. Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Dev Psychopathol* 2010;22:165-75.
72. Schreuder MM, Vinkers CH, Mesman E et al. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents. *Psychoneuroendocrinology* 2016;74:316-23.
73. Danielson CK, Hankin BL, Badanes LS. Youth offspring of mothers with posttraumatic stress disorder have altered stress reactivity in response to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 2015;53:170-8.
74. Cordero MI, Moser DA, Manini A et al. Effects of interpersonal violence-related post-traumatic stress disorder (PTSD) on mother and child diurnal cortisol rhythm and cortisol reactivity to a laboratory stressor involving separation. *Horm Behav* 2017;90:15-24.
75. Moog NK, Entringer S, Rasmussen JM et al. Intergenerational effect of maternal exposure to childhood maltreatment on newborn brain anatomy. *Biol Psychiatry* 2018;83:120-7.
76. Yehuda R, Meaney MJ. Relevance of psychological symptoms in pregnancy to intergenerational effects of preconception trauma. *Biol Psychiatry* 2018;83:94-6.
77. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. The effects of postnatal handling on the development of the glucocorticoid receptor systems and stress recovery in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985;9:731-4.
78. Meaney MJ, Aitken DH, Bodnoff SR et al. Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions. *Behav Neurosci* 1985;99:765-70.
79. Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 1988;239:766-8.
80. Francis D, Diorio J, Liu D et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999;286:1155-8.
81. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997;277:1659-62.
82. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: implications for the DSM-V. *J Trauma Stress* 2009;22:427-34.

83. Yehuda R, Bierer LM. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res* 2008;167:121-35.
84. Ullmann E, Licinio J, Barthel A et al. Persistent LHPA activation in German individuals raised in an overprotective parental behavior. *Sci Rep* 2017;7:2778.
85. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res* 2002;28:699.
86. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847-54.
87. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A et al. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One* 2011;6:e14739.
88. Weaver IC, Hellstrom IC, Brown SE et al. The methylated-DNA binding protein MBD2 enhances NGFI-A (egr-1)-mediated transcriptional activation of the glucocorticoid receptor. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369:1652.
89. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17266-72.
90. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001;133:287-302.
91. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103-23.
92. Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol* 2012;41:10-3.
93. Kappeler L, Meaney MJ. Epigenetics and parental effects. *BioEssays* 2010;32:818-27.
94. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005;28:456-63.
95. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:351-78.
96. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: let's call the whole thing off.* *Epigenetics* 2007;2:22-8.
97. Bagot RC, Meaney MJ. Epigenetics and the biological basis of gene x environment interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:752-71.
98. Dudley KJ, Li X, Kobor MS et al. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1544-51.
99. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions. *Neuron* 2015;86:1343-57.
100. Kofink D, Boks MP, Timmers HT et al. Epigenetic dynamics in psychiatric disorders: environmental programming of neurodevelopmental processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:831-45.
101. Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the molecular mechanisms underpinning gene by environment interactions in psychiatric disorders: the FKBP5 model. *Biol Psychiatry* 2018;83:821-30.
102. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010;330:612-6.
103. D'Urso A, Brickner JH. Epigenetic transcriptional memory. *Curr Genet* 2017;63:435-9.
104. Zannas AS, Chrousos GP. Epigenetic programming by stress and glucocorticoids along the human lifespan. *Mol Psychiatry* 2017;22:640-6.
105. Novik KL, Nimmrich I, Genc B et al. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol* 2002;4:111-28.
106. Du J, Johnson LM, Jacobsen SE et al. DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015;16:519-32.
107. Meaney MJ, Ferguson-Smith A. Epigenomic regulation of the neural transcriptome: the meaning of the marks. *Nat Neurosci* 2010;13:1313-8.
108. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 2011;25:1010-22.
109. Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484-92.
110. Zhang Z, Liu J, Kaur M et al. Characterization of DNA methylation and its association with other biological systems in lymphoblastoid cell lines. *Genomics* 2012;99:209-19.
111. Jones PA. The DNA methylation paradox. *Trends Genet* 1999;15:34-7.
112. Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders: focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:31-7.
113. Roth TL, Sweatt JD. Regulation of chromatin structure in memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19:336-42.
114. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B et al. Epigenetic pathways in human disease: the impact of DNA methylation on stress-related pathogenesis and current challenges in biomarker development. *EBioMedicine* 2017;18:327-50.
115. Daskalakis NP, Yehuda R. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. *Front Neurosci* 2014;8:369.
116. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biol Psychiatry* 2016;79:87-96.
117. Castro-Vale I, van Rossum EF, Machado JC et al. Genetics of glucocorticoid regulation and posttraumatic stress disorder – What do we know? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;63:143-57.
118. Labonte B, Azoulay N, Yerko V et al. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry* 2014;4:e368.
119. McNerney MW, Sheng T, Nechvatal JM et al. Integration of neural and epigenetic contributions to posttraumatic stress symptoms: the role of hippocampal volume and glucocorticoid receptor gene methylation. *PLoS One* 2018;13:e0192222.
120. van Zuiden M, Geuze E, Willems HL et al. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry* 2012;71:309-16.
121. McGowan PO, Sasaki A, D'alessio AC et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009;12:342-8.
122. Labonte B, Yerko V, Gross J et al. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol Psychiatry* 2012;72:41-8.
123. Tyrka AR, Price LH, Marsit C et al. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *PLoS One* 2012;7:e30148.
124. Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM et al. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol* 2015;27:577-85.
125. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry* 2016;6:e848.
126. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A et al. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171:872-80.
127. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biol Psychiatry* 2016;80:372-80.
128. Klengel T, Binder EB. FKBP5 allele-specific epigenetic modification in gene by environment interaction. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:244-6.
129. Schur RR, Boks MP, Rutten BPF et al. Longitudinal changes in glucocorticoid receptor exon 1F methylation and psychopathology after military deployment. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1181.
130. Yehuda R, Flory JD, Bierer LM et al. Lower methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2015;77:356-64.
131. Buss C, Entringer S, Moog NK et al. Intergenerational transmission of maternal childhood maltreatment exposure: implications for fetal brain development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:373-82.
132. Choi KW, Sikkema KJ. Childhood maltreatment and perinatal mood and anxiety disorders: a systematic review. *Trauma Violence Abuse* 2016;17:427-53.
133. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:5.
134. Moog NK, Buss C, Entringer S et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biol Psychiatry* 2016;79:831-9.

135. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic alterations and prenatal maternal depression. *Birth Defects Res* 2017;109:888-97.
136. Sosnowski DW, Booth C, York TP et al. Maternal prenatal stress and infant DNA methylation: a systematic review. *Dev Psychobiol* 2018;60:127-39.
137. Challis JR, Sloboda D, Matthews SG et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185:135-44.
138. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:136-49.
139. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1-11.
140. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol* 2015;39:28-37.
141. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M et al. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008;3:97-106.
142. Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;48:70-91.
143. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry* 2017;174:319-28.
144. Provencal N, Binder EB. The effects of early life stress on the epigenome: from the womb to adulthood and even before. *Exp Neurol* 2015;268:10-20.
145. Reynolds RM, Jacobsen GH, Drake AJ. What is the evidence in humans that DNA methylation changes link events in utero and later life disease? *Clin Endocrinol* 2013;78:814-22.
146. Yehuda R, Engel SM, Brand SR et al. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4115-8.
147. Glover V, O'Connor T, O'Donnell K. Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:17-22.
148. Brand SR, Engel SM, Canfield RL et al. The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1071:454-8.
149. Bale TL. Lifetime stress experience: transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:297.
150. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046-9.
151. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
152. Tobi EW, Sliker RC, Luijk R et al. DNA methylation as a mediator of the association between prenatal adversity and risk factors for metabolic disease in adulthood. *Sci Adv* 2018;4.
153. Painter RC, Osmond C, Gluckman P et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008;115:1243-9.
154. Serpeloni F, Radtke K, de Assis SG et al. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1202.
155. Radtke KM, Ruf M, Gunter HM et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl Psychiatry* 2011;1:e21.
156. Mulligan C, D'Errico N, Stees J et al. Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics* 2012;7:853-7.
157. Cao-Lei L, Massart R, Suderman MJ et al. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: project ice storm. *PLoS One* 2014;9:e107653.
158. Hompes T, Izzi B, Gellens E et al. Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res* 2013;47:880-91.
159. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008;28:9055-65.
160. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S et al. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Brain Res* 1995;84:55-61.
161. Weinstock M. Gender differences in the effects of prenatal stress on brain development and behaviour. *Neurochem Res* 2007;32:1730-40.
162. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci* 2011;31:11748-55.
163. Carpenter T, Grecian S, Reynolds R. Sex differences in early-life programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 2017;8:244-55.
164. Miska EA, Ferguson-Smith AC. Transgenerational inheritance: models and mechanisms of non-DNA sequence-based inheritance. *Science* 2016;354:59-63.
165. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131:1565-89.
166. Faulk C, Dolinoy DC. Timing is everything: the when and how of environmentally induced changes in the epigenome of animals. *Epigenetics* 2011;6:791-7.
167. Bader HN, Bierer LM, Lehrner A et al. Maternal age at holocaust exposure and maternal PTSD independently influence urinary cortisol levels in adult offspring. *Front Endocrinol* 2014;5:103.
168. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-62.
169. Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354:3-8.
170. Rodgers AB, Bale TL. Germ cell origins of posttraumatic stress disorder risk: the transgenerational impact of parental stress experience. *Biol Psychiatry* 2015;78:307-14.
171. McCarthy MM, Auger AP, Bale TL et al. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci* 2009;29:12815-23.
172. Mirbahai L, Chipman JK. Epigenetic memory of environmental organisms: a reflection of lifetime stressor exposures. *Mutat Res* 2014;764-765:10-7.
173. Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell* 2012;151:702-8.
174. Desai N, Ludgin J, Sharma R et al. Female and male gametogenesis. In: Falcone T, Hurd WW (eds). *Clinical reproductive medicine and surgery*. New York: Springer, 2017:43-62.
175. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014;17:89-96.
176. Gapp K, Jawaid A, Sarkies P et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667-9.
177. Guerrero-Bosagna C, Weeks S, Skinner MK. Identification of genomic features in environmentally induced epigenetic transgenerational inherited sperm epimutations. *PLoS One* 2014;9:e100194.
178. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A et al. Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Mol Psychiatry* 2015;20:995-1001.
179. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL et al. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003-12.
180. Jenkins TG, Carrell DT. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction* 2012;143:727-34.
181. Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med* 2015;21:134-44.
182. Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. *Nat Rev Urol* 2016;13:584-95.
183. Fullston T, Teague EMCO, Palmer NO et al. Paternal obesity initiates metabolic disturbances in two generations of mice with incomplete penetrance to the F2 generation and alters the transcriptional profile of testis and sperm microRNA content. *FASEB Journal* 2013;27:4226-43.
184. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005;308:1466-9.
185. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;55:691-700.

186. Cicero TJ. Effects of paternal exposure to alcohol on offspring development. *Alcohol Res Health* 1994;18:37.
187. Ji BS, Shu XO, Zheng W et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:238-43.
188. Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev* 2004;14:692-6.
189. Lane N, Dean W, Erhardt S et al. Resistance of IAPs to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 2003;35:88-93.
190. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293:1089-93.
191. Buiting K, Groß S, Lich C et al. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect. *Am J Hum Genet* 2003;72:571-7.
192. Lawson HA, Cheverud JM, Wolf JB. Genomic imprinting and parent-of-origin effects on complex traits. *Nat Rev Genet* 2013;14:609-17.
193. Wolf JB, Hager R, Cheverud JM. Genomic imprinting effects on complex traits: a phenotype-based perspective. *Epigenetics* 2008;3:295-9.
194. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M et al. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet* 2007;15:784.
195. Pembrey ME, Bygren LO, Kaati G et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 2006;14:159.
196. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 2002;10:682.
197. Veenendaal MV, Painter RC, Rooij S et al. Transgenerational effects of pre-natal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG* 2013;120:548-54.
198. Boschen KE, Keller SM, Roth TL et al. Epigenetic mechanisms in alcoholand adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. *Neurotoxicol Teratol* 2018;66:63-79.
199. Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J et al. Effect of alcohol consumption on CpG methylation in the differentially methylated regions of H19 and IG-DMR in male gametes – Implications for fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:1615-27.
200. Chorbov VM, Todorov AA, Lynskey MT et al. Elevated levels of DNA methylation at the OPRM1 promoter in blood and sperm from male opioid addicts. *J Opioid Manag* 2011;7:258.
201. Hamad MF, Shelko N, Kartarius S et al. Impact of cigarette smoking on histone (H2B) to protamine ratio in human spermatozoa and its relation to sperm parameters. *Andrology* 2014;2:666-77.
202. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics* 2012;7:432-9.
203. Braun K, Champagne FA. Paternal influences on offspring development: behavioural and epigenetic pathways. *J Neuroendocrinol* 2014;26:697-706.
204. Dietz DM, Laplant Q, Watts EL et al. Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol Psychiatry* 2011;70:408-14.
205. Gapp K, Bohacek J, Grossmann J et al. Potential of environmental enrichment to prevent transgenerational effects of paternal trauma. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2749-58.
206. Mychasiuk R, Harker A, Illytskyy S et al. Paternal stress prior to conception alters DNA methylation and behaviour of developing rat offspring. *Neuroscience* 2013;241:100-5.
207. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet* 2013;29:176-86.

DOI:10.1002/wps.20568

Тяжесть психических расстройств

Mark Zimmerman, Theresa A. Morgan, Kasey Stanton

Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine, Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

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

Вопрос об оценке тяжести психических расстройств имеет важное клиническое значение. Так, степень тяжести влияет на решения об объеме необходимой медицинской помощи и на решения о социальной помощи вследствие инвалидности по психическому расстройству. Противоречия существуют как по вопросам эффективности антидепрессантов в зависимости от степени тяжести депрессии, так и в том, что касается предпочтительности медикаментозных методов перед психотерапией при тяжелой депрессии. Степени тяжести используются для оценки исходов в исследованиях терапии и могут применяться в качестве предикторов в клинической практике. Но что на самом деле означает сказать, что у кого-то тяжелое заболевание? Означает ли тяжесть количество симптомов у пациента? Их выраженность? Частоту или персистенцию? Влияние симптомов на функционирование или качество жизни? Вероятность того, что заболевание приведет к бессрочной инвалидности или смерти? Не затрагивая вопрос операционализации тяжести расстройств, рассмотрим другой аспект – должна ли тяжесть концептуализироваться одинаково для всех заболеваний или ей следует быть специфичной для разных расстройств? В данной работе мы оцениваем, как характеризуют степени тяжести в исследованиях и современных психиатрических диагностических системах с акцентом на депрессию и расстройства личности. Наш обзор показывает, что в DSM-5 тяжесть различных расстройств оценивается по-разному и исследователи применяют множество способов определения тяжести как депрессии, так и расстройств личности, хотя тяжесть первой в основном определяется в соответствии со значениями шкал оценки симптомов, тогда как тяжесть вторых чаще определяется нарушениями функционирования. Ввиду того что влияние на функционирование симптоматических расстройств зависит от факторов, не связанных с собственно расстройством, таких как самооценочность, жизнестойкость, копинг-способности, социальная поддержка, культурные и социальные ожидания, а также обязанности, связанные с жизненной ролью, и готовность окружения выполнять данные обязанности, мы утверждаем, что тяжесть подобных расстройств должна определяться независимо от нарушений функционирования.

Ключевые слова: степень тяжести, психические расстройства, нарушения функционирования, симптомы, депрессия, расстройства личности, трансдиагностические модели, Hi-TOP, DSM-5, МКБ-10.

(World Psychiatry 2018;17(3):258-275)

Определение тяжести заболевания имеет важное клиническое значение. В зависимости от расстройства, степень тяжести влияет на решение о необходимости проведения лечения, виде, интенсивности и необходимости продолжения или прекращения терапии. Оценка тяжести также влияет на прогноз в отношении возможности исполнения повседневного ролевого функционирования и определения нетрудоспособности. Степень тяжести используется для оценки результатов в клинических исследованиях и может быть значимым предиктором для клинической практики.

Но что на самом деле означает сказать, что у кого-то тяжелое заболевание? Из множества определений слова «тяжелый» наиболее подходящим в контексте заболевания является «в большой степени». Это определение, однако, не передает того, что имеется в виду, когда болезнь называют «тяжелой». Означает ли тяжесть количество симптомов, имеющихся у пациента? Выраженность симптомов? Их частоту или персистенцию? Влияние симптомов на функционирование или качество жизни? Вероятность того, что заболевание может привести к бессрочной инвалидности или смерти?

Некоторые из этих вопросов можно рассмотреть подробнее. Например, по поводу вероятности летального исхода: связана ли тяжесть заболевания с неминуемой смертью, смертью в ближайшем будущем или смертью в любой период в будущем? Также должен ли учитываться фактор врачебного вмешательства? Иными словами, является ли болезнь тяжелой только тогда, когда смерть вероятна, если болезнь не лечить, или только тогда, когда смерть вероятна независимо от вмешательства?

Возможно, определение степени тяжести должно быть независимым от нарушений функционирования или прогноза и основываться на структурных или морфологических изменениях при повреждении пораженного органа. Конечно, это не относится ко многим заболеваниям, но,

когда это можно измерить, должно ли это быть руководящим принципом для оценки тяжести?

Отложив вопрос о том, как следует обеспечить практическое применение понятия тяжести, необходимо рассмотреть еще одно соображение – следует ли концептуализировать тяжесть одинаково для всех болезней или она должна быть специфичной для различных расстройств? Следует ли оценивать тяжесть сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, диабета, острой инфекции верхних дыхательных путей и головной боли в соответствии с общим стандартом или метрикой, или же каждое расстройство должно иметь свои собственные соответствующие рекомендации по оценке тяжести?

В этой статье мы рассмотрим, как описывают тяжесть расстройств в психиатрических исследованиях и современных психиатрических диагностических системах. Чтобы проиллюстрировать некоторые из проблем и противоречий в определении тяжести психических расстройств, мы сделали акцент на депрессии и расстройствах личности (РЛ). Клиническое значение оценки тяжести депрессии отражено в официальных рекомендациях по лечению, которые основаны на тяжести заболевания^{1,2}. Важность оценки тяжести РЛ отражена в предложении МКБ-11 о замене специфичных критериев для различных расстройств одной категорией расстройства личности, которая классифицируется по степени тяжести^{3,4}.

Прежде чем обсуждать вопрос о тяжести психических расстройств, мы представляем краткий обзор того, как тяжесть заболеваний концептуализируется, оценивается и измеряется при различных соматических заболеваниях, подчеркивая разнообразие подходов.

ТЯЖЕСТЬ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Не существует единого мнения или общего принципа для разграничения соматических заболеваний по степени тяже-

сти. В некоторых случаях тяжесть определяется степенью структурного повреждения пораженного органа. Например, тяжесть ревматоидного артрита определяется по рентгенологическим признакам поражения сустава⁵. Тяжесть диалитической ретинопатии оценивается в соответствии со степенью повреждения сетчатки, оцененной при непосредственном офтальмологическом обследовании⁶. Аналогичным образом, для определения тяжести некоторых болезней используются физиологические показатели, отражающие влияние заболевания на орган. Например, фракция выброса левого желудочка используется в качестве показателя тяжести сердечно-сосудистых заболеваний⁷⁻¹⁰. В качестве показателя тяжести муковисцидоза используется объем форсированного выдоха¹¹. Для оценки тяжести гепатита используют уровни аминотрансфераз и билирубина¹².

Иногда тяжесть заболевания определяется клиническим обследованием. Например, степень тяжести ревматоидного артрита оценивается не только с помощью рентгенологического обследования, но и в соответствии с учетом числа воспаленных и болезненных суставов¹³.

Тяжесть заболевания также определяется более широко, чтобы охватить показатели функционирования пораженного органа и связанные с этим эффекты. В исследовании прогностических последствий тяжести заболевания после сердечного приступа показатели тяжести были основаны на сердечно-легочной дисфункции и неврологическом статусе^{14,15}. Тяжесть серповидно-клеточной анемии была основана на наличии и частоте таких осложнений, как почечная недостаточность, некроз бедренных и плечевых костей и желчнокаменная болезнь¹⁶. В исследованиях тяжести хронической обструктивной болезни легких индекс BODE (B – индекс массы тела; O – обструкция дыхательных путей, измеренная объемом форсированного выдоха за одну секунду; D – шкала одышки; E – способность к физической нагрузке, измеренная тестом шестиминутной ходьбы) включает в себя не только степень повреждения легких. Было установлено, что индекс в целом является лучшим предиктором смертности, госпитализации в будущем, качества жизни и депрессии, чем только объем форсированного выдоха¹⁷. Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона содержит четыре подшкалы, оценивающие психическое состояние, жизнедеятельность, двигательные нарушения и осложнения заболевания^{18,19}.

Отходя от прямой, или физиологической, оценки пораженного органа, Функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA) представляет собой способ оценки тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, основанный на ограничениях физической активности и наличии физических симптомов, связанных с различной степенью активности²⁰.

В отличие от специфичных для заболевания физических и физиологических показателей тяжести, существуют сводные показатели тяжести состояния, такие как Шкалы клинической оценки тяжести состояния пациента (APACHE) и Упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (SAPS), основанные на неспецифических клинических и биологических показателях состояния здоровья, таких как температура тела, возраст, полиорганная недостаточность в анамнезе, электролитный баланс и гематокрит^{21,22}. Эти показатели оценки тяжести заболевания были использованы для прогнозирования смертности в выборках как с гетерогенными, так и с одинаковыми расстройствами у пациентов в остром состоянии в отделении неотложной помощи и у госпитализированных пациентов^{23,24}.

Наконец, были разработаны самоопросники с целью оценки тяжести некоторых соматических заболеваний. Тяжесть доброкачественной гипертрофии предстательной железы оценивается по индексу симптомов Американской урологической ассоциации, основанному на частоте симп-

томов²⁵. Индекс тяжести тиннитуса основан на частоте функциональных нарушений или психологических симптомов, связанных с тиннитусом²⁶. Шкала оценки тяжести симптомов при синдроме раздраженного кишечника оценивает частоту, дистресс и нетрудоспособность в связи с заболеванием²⁷. Тяжесть головных болей оценивается при помощи Опросника по оценке влияния головных болей по частоте, средней интенсивности болей и связанным с ним нарушениям функционирования²⁸. Ливерпульская шкала тяжести приступов оценивает восприятие контроля приступа и тяжесть иктальных и постиктальных симптомов²⁹.

Clark и соавт.³⁰ объединили подход, принятый для разработки показателей самоотчета тяжести болезни для шести болезненных состояний в исследовании здоровья ветеранов. Они определяли тяжесть заболевания с точки зрения восприятия пациентами выраженности симптомов или осложнений заболевания, которые связаны со снижением качества жизни или состояния здоровья. Они различают тяжесть заболевания и влияние заболевания на функционирование (например, ухудшение состояния, удовлетворенность жизнью, благополучие), поскольку влияние на функционирование часто опосредовано личностными характеристиками (например, жизнестойкостью, самоэффективностью) и социальным контекстом.

ТЯЖЕСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В СООТВЕТСТВИИ С DSM-5

В отличие от некоторых соматических заболеваний, не существует специфических или неспецифических биомаркеров психических расстройств, которые достоверно характеризуют тяжесть расстройства. В отсутствие таких биологических или структурных показателей исследователям и клиницистам остается лишь оценивать эпифеномены психического расстройства, чтобы судить о его тяжести.

Вопросы распределения ресурсов в здравоохранении часто затрагивают пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями, хотя не существует консенсуса в том, как определить такие состояния^{31,32}. В DSM-5³³, как и в предыдущих версиях классификации, тяжесть определяется только для некоторых расстройств. В таблице перечислены расстройства, для которых определена степень тяжести по DSM-5.

Подход DSM-5 к определению степени тяжести варьирует в зависимости от расстройства. Четыре степени тяжести умственной отсталости (легкая, умеренная, тяжелая, глубокая) являются наиболее детально описанными. При этом характеристики адаптивного функционального дефицита занимают по три страницы описания для каждой степени тяжести. В DSM-5 указано, что тяжесть была определена в соответствии с адаптивным уровнем функционирования, а не баллами IQ, потому что первый является лучшим показателем необходимости врачебной помощи. Аналогичным образом, уровень дефицита и выраженность функциональных нарушений, определяющих тяжесть расстройств аутистического спектра, связаны с потребностью в оказании помощи. Тяжесть расстройств обучения определяется как трудностями в приобретении учебных навыков, так и вероятностью приобретения этих навыков с вмешательством или без такового в будущем. Например, в DSM-5 тяжелое расстройство обучения определяется как «серьезные нарушения в приобретении навыков обучения, затрагивающие несколько академических областей, при которых человек вряд ли овладеет вышеуказанными навыками без постоянного интенсивного индивидуального и специализированного обучения в течение большей части школьных лет». Таким образом, для этих расстройств определение тяжести связано с предполагаемой степенью вмешательства.

Депрессия и мания классифицируются как легкие, умеренные или тяжелые в зависимости от количества симпто-

Характеристика тяжести расстройств в DSM-5	
Расстройство по DSM-5	Признаки, используемые для определения тяжести
Большое депрессивное расстройство (БДР)	Количество симптомов, степень дистресса, вызванного выраженностью симптомов, и нарушения в социальной и трудовой сферах
Мания, гипомания	Те же, что и при БДР
Расстройство употребления алкоголя	Число критериев
Расстройство употребления психоактивных веществ	Число критериев
Нервная булимия	Частота эпизодов компенсаторного поведения в неделю
Нервная анорексия	Индекс массы тела
Приступообразное переедание	Частота эпизодов переедания
Расстройства обучения	Тяжесть дефицита навыков и вероятность их приобретения с вмешательством или без него
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	Количество симптомов, тяжесть индивидуальных симптомов или степень нарушения функционирования вследствие симптомов
Умственная отсталость	Уровень адаптации
Расстройства аутистического спектра	Степень дезадаптации, связанная с нарушениями вербальной и невербальной коммуникации, ригидность поведения, сложности повторения действий с изменением или ограниченное/повторяющееся поведение
Расстройство стереотипных движений	Легкость, с которой симптомы могут быть подавлены, и необходимость вмешательства для предотвращения серьезных травм
Психотические расстройства	Количественная оценка по 5-балльной шкале основных признаков психоза (бред, галлюцинации, дезорганизация речи, психомоторные нарушения и негативные симптомы). Оценка основана на выраженности симптомов или субъективном дистрессе вследствие симптома
Реактивное расстройство привязанности	Определена только тяжелая степень. Для установления тяжелой степени все критерии должны быть на высоком уровне
Расторможенное социальное расстройство	Определена только тяжелая степень. Для установления тяжелой степени все критерии должны быть на высоком уровне
Психосоматические расстройства	Количество критериев и соматические жалобы
Психологические факторы, влияющие на другие заболевания	Степень влияния на медицинское состояние или медицинский риск
Гиперсомния	Количество дней в неделю с трудностями в поддержании состояния бодрствования днем
Нарколепсия	Частота катаплексии и эффективность ответа на препараты, количество засыпаний в сутки, степень нарушения ночного сна
Обструктивное апноэ сна/гипопноэ	Показатель индекса апноэ/гипопноэ
Ночные кошмары	Частота кошмаров за неделю
Сексуальные дисфункции	Степень дистресса в связи с симптомами
Преждевременная эякуляция	Время до эякуляции
Сексуальная дисфункция, вызванная препаратом/веществом	Процент случаев, в которых указанная дисфункция появляется
Вызывающее оппозиционное расстройство	Количество ситуаций, в которых появляются симптомы
Поведенческое расстройство	Количество проблем с поведением или степень вреда, причиненного другим
Нейрокогнитивные расстройства	Степень ограничения способности к самообслуживанию

мов, уровня стресса вследствие выраженности симптомов и степени нарушения социального и профессионального функционирования. Тяжесть расстройств, связанных с употреблением алкоголя и психоактивных веществ, определяется на основе наличия ряда критериев (легкая – два или три критерия; умеренная – четыре или пять критериев; тяжелая – шесть или более критериев). Тяжесть синдрома дефицита внимания и гиперактивности зависит от количества симптомов, тяжести отдельных симптомов или степени нарушения функционирования вследствие присутствия симптомов. Тяжесть булимии определяется в соответствии с количеством неадекватных компенсаторных действий в неделю (легкая – 1–3; умеренная – 4–7; тяжелая – 8–13; экстремальная – 14 и более), хотя степень тяжести может быть выше при вовлечении других симптомов или уровня нарушений функционирования. Для нервной анорексии тяжесть определяется по индексу массы тела, а для приступообразного переедания – по количеству эпизодов переада-

ния в неделю, хотя, как и для нервной булимии, степень тяжести может быть увеличена при вовлечении других симптомов или уровня нарушений функционирования. Тяжесть сексуальных расстройств определяется уровнем дистресса, вызываемого симптомами. Исключение представляет преждевременная эякуляция, для которой тяжесть определяется временем до эякуляции. Тяжесть катаплексии частично определяется отсутствием реакции на медикаментозное лечение.

Этот краткий обзор иллюстрирует вариабельность подходов, принятых в DSM-5 для определения степени тяжести. В некоторых случаях акцент сделан на количестве представленных критериев, в некоторых – на основной особенности расстройства, в некоторых – на уровне дистресса, а в некоторых – на реакции на вмешательство и прогнозе. В отличие от многих соматических заболеваний, ни один из подходов к определению тяжести не связан с вероятностью неминуемой или будущей смерти, и большинство подходов

не связаны с прогнозом или дальнейшим течением расстройства. Большинство подходов к определению тяжести в DSM-5 связаны с числом симптомов или критериев расстройства, частотой симптомов и уровнем нарушений функционирования или дистресса.

ТЯЖЕСТЬ ДЕПРЕССИИ

Мы акцентируем внимание на тяжести депрессии, потому что по данному вопросу проведено наибольшее количество исследований. Несмотря на противоречия в исследованиях, тяжесть депрессии связана с качеством жизни³⁴, нарушениями функционирования^{35,36}, суицидальным риском³⁷⁻³⁹, долгосрочным прогнозом⁴⁰⁻⁴³ и несколькими биологическими переменными⁴⁴⁻⁴⁶. Кроме того, тяжесть депрессии вызывает разногласия относительно эффективности лечения и того, следует ли рекомендовать определенные формы лечения в качестве терапии первой линии. Почти все исследования тяжести депрессии основаны на баллах оценочных шкал, однако большинство опросников были разработаны без учета того, как лучше всего концептуализировать и оценивать тяжесть депрессии.

Степени тяжести депрессии в DSM-5 и МКБ-10

Для определения степени тяжести депрессии в DSM-5 используются три критерия: количество симптомов, уровень дистресса вследствие выраженности симптоматики и уровень нарушения социального и профессионального функционирования. Категоризация тяжести депрессии применима ко всем расстройствам депрессивного спектра, не только к БДР. Легкая депрессия устанавливается при наличии «малого количества, если таковые имеются, симптомов сверх тех, которые необходимы для выставления диагноза, выраженность симптомов вызывает тревогу, но поддается контролю, а симптомы приводят к незначительным нарушениям социального или профессионального функционирования». Тяжелая депрессия устанавливается в тех случаях, когда «число имеющихся симптомов значительно превышает число симптомов, необходимое для постановки диагноза, уровень проявления симптомов вызывает выраженный дистресс и не поддается контролю, а симптомы значительно влияют на социальное и профессиональное функционирование». Умеренная депрессия четко не определена в DSM-5. Указывается, что число симптомов, их выраженность и/или нарушения функционирования определяются между легкой и тяжелой степенью.

В DSM-5 есть ряд затруднений, связанных с описанием степеней тяжести. Так, одно и то же определение спецификатора тяжести используется и для БДР, и для дистимии. Это является проблемой, потому что для диагностики дистимии в DSM-5 требуется меньшее количество симптомов, чем для БДР. Таким образом, пациент с дистимией, имеющих то же количество симптомов, что и пациент с БДР, и с аналогичным уровнем функциональных нарушений и дистресса может быть расценен как более тяжелый, поскольку количество симптомов может «существенно превышать» диагностический порог для дистимии, но не для БДР.

Другая проблема спецификатора тяжести DSM-5 заключается в том, что определение нарушений функционирования ограничивается социальным или профессиональным функционированием. Это не согласуется с формулировкой критерия нарушения функционирования для диагностики БДР и дистимии, который определяется нарушениями в социальной, профессиональной или *других важных областях функционирования*. Таким образом, состояние лиц, поддерживающих социальные контакты, но при этом не трудоустроенных и не выполняющих функции учащихся или родителей, может быть неправильно расценено как менее тяжелое, чем на самом деле.

Хотя умеренная степень тяжести и не определена конкретно, внутренняя логика формулировки описания средней степени тяжести имеет незначительный недостаток. Для легкой депрессии требуется небольшая степень выраженности симптомов, небольшой уровень дистресса и нарушений функционирования. И наоборот, для тяжелой депрессии требуется высокий уровень выраженности всех трех критериев. Таким образом, умеренная депрессия должна быть определена как находящаяся между легкими и тяжелыми уровнями выраженности симптомов, дистресса или нарушений функционирования (не *и/или*, как определяется в DSM-5).

Наконец, еще две переменные, которые считаются важными при обсуждении тяжести депрессии, – суицидальный риск и необходимость госпитализации – не рассматриваются при определении степени тяжести в DSM-5.

Какие доказательства подтверждают обоснованность подхода DSM-5 к определению степени тяжести подобным образом? Одно из реестровых популяционных близнецовых исследований, где участники перенесли большой депрессивный эпизод за год до интервью, показало, что три аспекта спецификатора тяжести – количество симптомов, тяжесть симптомов и степень нарушения функционирования – достоверно, хоть и незначительно, коррелировали⁴⁷. В связи с этим авторы пришли к выводу о многогранности и неоднородности определения тяжести по DSM.

Исследование амбулаторных пациентов с аффективными расстройствами⁴⁸, 84% из которых был выставлен диагноз большого депрессивного эпизода, показало, что количество симптомов БДР по DSM-IV имело слабую корреляцию с оценкой врачей по шкалам Clinical Global Impression (CGI)⁴⁹ и Global Assessment of Functioning (GAF)⁵⁰. Кроме того, оценка тяжести отдельных симптомов депрессии значительно коррелировала с баллами CGI и GAF, как и общее количество депрессивных симптомов. В небольшом исследовании стационарных пациентов с БДР было выявлено, что количество критериев БДР имело слабую корреляцию с Global Assessment Scale⁵¹. Kessler и соавт.⁵² проанализировали данные исследования National Comorbidity Study (NCS) и обнаружили, что, по сравнению с людьми, которые имели пять или шесть критериев БДР во время наиболее тяжелого эпизода депрессии, люди с семью-девятью критериями БДР имели более выраженные психосоциальные нарушения, больше эпизодов депрессии и большую длительность заболевания. Wakefield и Schmitz^{53,54} на основании изучения базы данных NCS и другого эпидемиологического исследования предположили, что в отношении прогноза о развитии большого депрессивного эпизода, необходимости профессиональной помощи, попытке самоубийства и госпитализации в психиатрическую больницу количество депрессивных симптомов было менее важным, чем их тип и особенности осложнений. Таким образом, количество симптомов не является адекватным показателем тяжести депрессии.

В МКБ-10⁵⁵ определяются три степени тяжести депрессии – легкая, умеренная и тяжелая – в зависимости от количества симптомов, тяжести симптомов, нарушений функционирования, уровня дистресса и, косвенно, типа симптомов. В отличие от DSM-5, в описании трех степеней тяжести отсутствует симметрия. Легкая депрессия определяется наличием двух или трех симптомов, которые нарушают функционирование, хотя пациент в таких случаях скорее всего продолжает большинство видов деятельности. Умеренная депрессия определяется четырьмя или более симптомами при наличии выраженных трудностей в повседневной деятельности. Тяжелая депрессия определяется «несколькими симптомами, которые выражены и вызывают дистресс, типично снижение самооценки и идеи бесполезности или вины. Суицидальные мысли и действия

являются частыми, и обычно присутствует ряд «соматических» симптомов».

Как и с определением спецификатора тяжести в DSM-5, спецификатор тяжести МКБ-10 мало исследовался, возможно, потому, что достоверность разграничения тяжести по степеням неудовлетворительна⁵⁶. Низкая достоверность удивительна из-за неточности определений степеней тяжести⁵⁷.

Определения степеней тяжести официальных диагностических систем не использовались в исследованиях терапии. Точнее, практически во всех этих исследованиях степень тяжести определяется по результатам шкал – Шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD)⁵⁸ или Шкалы депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS)⁵⁹. Таким образом, исследования терапии, как правило, не учитывают некоторые факторы, которые используются для характеристики тяжести, такие как уровень нарушения функционирования, уровень суицидального риска или подтип депрессии (т. е. наличие меланхолических черт или психотических симптомов)^{60,61}.

Шкалы для оценки тяжести депрессии

Тяжесть депрессии чаще всего определяется с помощью рейтинговых шкал, заполняемых в письменном виде, или шкал, оцениваемых клиницистами. Существуют различия оценочных инструментов по охватываемым временным рамкам (два наиболее распространенных временных периода – последние одна или две недели), по оценочным рекомендациям [большинство шкал используют оценку типа Лайкерт (Likert-type), основываясь на частоте симптомов, длительности или интенсивности] и по оцениваемым элементам.

Достаточно мало исследований было посвящено выявлению наиболее достоверных показателей тяжести депрессии. Как лучше определить тяжесть депрессии: числом симптомов (присутствующих или отсутствующих), частотой симптомов (например, каждый день, половину дней, несколько дней), персистированием симптомов (присутствуют все время, часто, иногда) или выраженностью симптомов (тяжелые, умеренные, легкие)? Для стандартизации оценки HAMD Williams и соавт.⁶² создали способ в виде таблицы для включения информации о частоте/персистенции и выраженности симптомов. Одно исследование, оценивающее важность учета как выраженности, так и частоты симптомов, выявило, что их интенсивность была лучшим предиктором тяжести, чем частота⁶³. При разработке шкалы для оценки депрессии Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pilkonis и соавт.⁶⁴ рассматривали исследования, сравнивающие альтернативные варианты ответа, и заключили, что оценка частоты симптомов была более информативна, чем оценка их выраженности, однако в этих исследованиях оценивалась не депрессия. Таким образом, наиболее валидный формат шкал для оценки тяжести депрессии неизвестен и остается малоизученным.

Должно ли содержание шкалы тяжести основываться на диагностических критериях расстройства, включать другие симптомы депрессии, которые не являются компонентами диагностических критериев (например, низкая мотивация), или симптомы, которые часто встречаются у пациентов с депрессией, но являются определяющими признаками других расстройств (например, тревога, раздражительность)? И по какому стандарту следует судить, является ли один подход или шкала более достоверным показателем тяжести? Для построения шкал были использованы статистические подходы, такие как современная теория тестирования^{65,66}. Хотя инструменты, полученные на основе этого подхода, могут психометрически превосходить способы

оценки, основанные на диагностических критериях БДР, такие подходы не включают симптомы, которые уже давно считаются основными компонентами депрессии (нарушение аппетита и сна или риск суицида). Если оценка тяжести используется в клинических целях, а не только для изучения статистических данных, важно включать вегетативные симптомы, поскольку их наличие влияет на выбор терапии⁶⁷. Также следует оценивать риск суицида из соображений безопасности.

Несмотря на различия в устройстве шкал, их целевом назначении, охвате элементов и рекомендациях по оценке, общее заключается в том, что степень тяжести депрессии представлена суммой оценок отдельных элементов. Для всех шкал, кроме нескольких отдельных, все элементы оцениваются одинаково и вносят равный вклад в общую сумму баллов. Заметным исключением является шкала HAMD⁵⁸, которая включает в себя некоторые элементы с рейтингом от 0 до 2, а некоторые – с рейтингом от 0 до 4. Действительно, некоторые элементы отличаются по своему влиянию на разные домены депрессии⁶⁸. Некоторые оценочные инструменты были подвергнуты критике за мультидименсиональную структуру, поскольку одномерная конструкция тяжести депрессии способна лучше отразить эффективность лечения⁶⁹. Тем не менее все шкалы, даже мультидименсиональные с субшкалами, а также инструменты, которые первоначально предназначались для скрининга депрессии, а не оценки тяжести, имеют суммарную общую оценку, которая используется для обозначения тяжести расстройства.

Подход суммирования баллов основан на некоторых предположениях, которые не подтверждены эмпирически. Сложение баллов отдельных элементов для получения общей оценки в качестве показателя общей тяжести депрессии предполагает, что все симптомы являются одинаковыми индикаторами тяжести. Однако различные симптомы депрессии не одинаково коррелируют с глобальной оценкой тяжести клиницистами⁴⁸. С психометрической точки зрения, оценка отдельных элементов должна передавать достоверную информацию о всем спектре тяжести⁷⁰. Таким образом, пациенты с тяжелой депрессией должны чаще получать самые высокие баллы по симптомам, чем низкие или нулевые оценки, а пациенты с легкой депрессией должны чаще получать баллы, отражающие легкую степень тяжести, а не высокие показатели. Используя методы анализа данных современной теории тестирования, Santor и Coyne⁷⁰ продемонстрировали, что некоторые из элементов шкалы HAMD не соответствуют указанным положениям.

Действительно, шкалы, основанные на оценке частоты, редко соответствуют этим положениям, поэтому могут быть не лучшим методом оценки тяжести. Например, элементы опросника 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) оцениваются по 4-балльной шкале частоты симптомов за последние две недели (0 – не было совсем, 1 – несколько дней, 2 – больше половины дней, 3 – практически каждый день)⁷¹. Пациенты с БДР, вероятно, получают 3 балла по большинству присутствующих симптомов, потому что определение БДР подразумевает присутствие симптомов на протяжении минимум двух недель. Из-за эффекта измерительного «потолка» в условиях первичной медико-санитарной помощи пациент с БДР, который продолжает работать, получит ту же сумму баллов, что и пациент, госпитализированный из-за проблем с самообслуживанием. Хотя существуют исследования PHQ-9 с использованием подходов современной теории тестирования, в них рассматривались гетерогенные не чисто депрессивные психиатрические, медицинские или общие выборки^{72–78}. Нам неизвестны какие-либо исследования по оценке результатов PHQ-9 на выборке пациентов с депрессией для подбора терапии. Мы могли бы предположить, что в такой

выборке некоторые, а возможно, и многие элементы PHQ-9 будут сильно искажены из-за вышеупомянутого эффекта «потолка». Ни в одном исследовании не изучалось влияние различных подходов оценки на характеристики элементов шкалы оценки депрессии.

В подходе суммирования баллов подразумевается, что низкие оценки многих симптомов отражают степень тяжести, равную высоким оценкам меньшего числа симптомов. Например, тот, кто указывает, что в последние недели он редко испытывал такие симптомы, как подавленное настроение, бессонница, низкая самооценка, чувство вины, снижение концентрации внимания, утомляемость, психомоторное замедление, снижение аппетита, сложности в принятии решений и снижение интереса к повседневной деятельности, будет оценен той же степенью тяжести, что и тот, кто сообщит о ежедневно подавленном настроении, чувстве вины, чувстве собственной неполноценности и суицидальных мыслях, но будет отрицать все соматические и вегетативные симптомы депрессии. Аналогично, когда оценка элементов основана на выраженности симптомов, легкая выраженность многих симптомов предполагается равной значительной выраженности более ограниченного числа симптомов.

Подход суммирования баллов, при котором все оцененные элементы считаются равными, не основан на конкретной концепции тяжести. Если тяжесть болезни концептуализировать с точки зрения риска смертности, то следовало бы ожидать, что оценка суицидальных мыслей, чувства безнадежности и психомоторного возбуждения будет иметь больший вес, чем оценка нарушенной концентрации и усталости. С другой стороны, если тяжесть болезни концептуализировать с точки зрения нарушений функционирования, то можно ожидать, что элементы, оценивающие сниженную концентрацию и усталость, будут иметь большее значение, чем элементы, оценивающие снижение аппетита или чувство вины. Конечно, некоторые инструменты оценивают нарушения функционирования наряду с остальной симптоматикой^{63,71,79-81}, однако не было разработано инструментов, основанных на симптомах, путем изучения связи отдельных элементов с показателями нарушений функционирования и включения в шкалу только тех элементов, которые независимо связаны с данными нарушениями.

Несколько исследований были посвящены изучению связи между оценкой тяжести отдельных симптомов депрессии и множественными внешними показателями тяжести. Faravelli и соавт.⁴⁸ нашли четкие различия среди симптомов по их связи с оценкой по шкалам CGI и GAF. Кроме того, симптомы с наибольшей корреляцией с рейтингами CGI – такие как подавленное настроение, психическая заторможенность, нарушение концентрации внимания и ангедония – имели тенденцию к более значимым корреляциям с баллами GAF.

Большинство дискуссий о проблемах со шкалами по оценке депрессии сосредоточены на ограничениях применения их результатов^{69,82,83}. В то же время различные аспекты результирующих показателей могут представлять интерес и привести к развитию различных подходов в построении шкал. Некоторые способы оценки тяжести депрессии были созданы специально для отражения чувствительности к эффектам терапии^{59,84}. Ряд шкал связаны с критериями (симптомами), которые используются для диагностики депрессии^{71,79,85,86}, тогда как другие оценивают широкий спектр показателей, которые указываются пациентами как наиболее важные в оценке исхода⁸⁰, или оценивают ряд диагностических и связанных с ними симптомов депрессии⁸⁷. Описание построения шкалы обычно нацелено на содержание измерений и редко отражает причину выбора формата рейтинга. Например, при разработке шкалы Mul-

tidimensional Depression Assessment Scale Cheung and Power⁶⁸ было рассмотрено содержание пятнадцати шкал оценки депрессии и то, как разрабатываемая шкала будет устранять существующий пробел в содержании. Однако вопрос о форматах оценки и о том, почему для их шкалы был выбран формат оценки частоты симптомов, а не формат оценки выраженности симптомов, не обсуждался.

Одна из широко используемых клиницистами шкал оценки тяжести, MADRS, была разработана для точного отражения изменений состояния в исследованиях терапии⁵⁹. Элементы выбирались в том случае, если они были распространены у пациентов в начале лечения (т. е. имели распространенность более 70%) и показали наибольшее изменение от исходного уровня к 4-й неделе лечения, а изменение баллов от базового к 4-й неделе по симптому показало наибольшую корреляцию с изменением общей суммы баллов. Хотя в данном построении шкалы для указанной цели нет ничего изначально неправильного, это не должно быть основой для выбора элементов оценки тяжести депрессии, поскольку полученная шкала может быть смещена в сторону включения элементов, которые особенно чувствительны к изменениям для исследуемых препаратов. Конструкция MADRS была основана на реакции на мапротилин, амитриптилин и кломипрамин – препараты, которые в основном не применяются в настоящее время. Использование такого подхода для построения шкалы сейчас, когда назначаются другие препараты, может привести к созданию шкалы, которая лишь частично перекрывается с элементами, включенными в MADRS. Аналогичным образом, шкала HAM-D, которая была опубликована более 50 лет назад, подвергается критике за включение элементов, которые наиболее чувствительны к воздействию седативных препаратов, таких как трициклические антидепрессанты⁸⁸.

Таким образом, в то время как существует множество рейтинговых шкал для оценки депрессии и несколько исследований, изучающих их, остаются вопросы о том, как определить, является ли одна шкала более достоверным показателем тяжести депрессии, чем другая. Должна ли она быть основана на психометрическом анализе, отражающем одномерность? Будет ли «лучший» инструмент для оценки степени тяжести в большей степени коррелировать с индексами нарушений? Более значимо коррелировать с суицидальными мыслями? Будет ли он более прогностически значимым в отношении появления суицидального поведения в будущем? Более прогностически значимым в отношении будущей смертности в целом? Более прогностически значимым в отношении дальнейшего течения расстройства? Лучше дифференцировать пациентов с депрессией, которым требуется и не требуется госпитализация? Отражать больший размер эффекта в исследованиях терапии? Иметь свойство лучше разграничивать депрессию и тревогу, и, таким образом, являться «более чистым» показателем депрессии?

Проблема шкал для оценки депрессии: неопределенная валидность пороговых значений в определении степеней тяжести

Помимо вопросов о концептуализации тяжести и создании шкал, проблема тяжести депрессии заключается в несогласованности пороговых значений по шкалам симптомов, используемым для разграничения степеней тяжести, в особенности при тяжелой депрессии. Использование различных пороговых значений для определения групп тяжести затрудняет сравнение исследований по изучению влияния тяжести на выбор терапии.

DeRubeis и соавт.⁸⁹ провели мега-анализ четырех исследований, сравнивающих когнитивно-поведенческую терапию и медикаментозное лечение, и определили тяжелую депрессию как 20 или более баллов по шкале HAM-D,

состоящей из 17 пунктов. Аналогичным образом использовали значение в 20 баллов для определения тяжелой депрессии в недавнем мета-анализе плацебоконтролируемых испытаний флуоксетина и венлафаксина. Оба этих исследования ссылались на фундаментальную работу Elkin и соавт.⁹¹, чтобы обосновать свое определение тяжелой депрессии. Однако Elkin и соавт. не приводят эмпирических доказательств в пользу этих значений и, по сути, не сообщают о пациентах, набравших более 20 баллов по шкале HAM-D, в абсолютном смысле (т. е. с тяжелой депрессией), а упоминают их лишь в относительном (т. е. с более тяжелой депрессией, чем пациенты, набравшие 20 баллов и менее).

В мета-анализе Kirsch и соавт.⁹², посвященном изучению влияния тяжести на различия в терапии «антидепрессант – плацебо», авторы отметили, что средние баллы по шкале HAM-D в исследованиях эффективности антидепрессантов были в спектре очень тяжелых (т. е. более 23 баллов), основываясь на Handbook of Psychiatric Measures⁹³ Американской психиатрической ассоциации (АПА), для всех, кроме двух из 35 включенных в анализ исследований. В предыдущем анализе исследований эффективности антидепрессантов по базе данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США Khan и соавт.⁹⁴ разделили исследования на три группы на основе оценок по шкале HAM-D до начала лечения (<24; 25–27; >28) без обоснования указанных пороговых значений. Fourtner и соавт.⁹⁵ использовали пороговые значения, рекомендованные в Handbook of Psychiatric Measures⁹³ АПА для определения степеней тяжести по шкале HAM-D (от легкой до умеренной – менее 18; тяжелая – 19–22; очень тяжелая – более 23). В отличие от этих исследований и рекомендаций АПА, большинство фармакотерапевтических исследований использовали значение в 25 баллов по шкале HAM-D из 17 пунктов для определения депрессии тяжелой степени^{96–101}, и указанное пороговое значение было рекомендовано некоторыми экспертами^{102–104}. Таким образом, депрессия тяжелой степени не имеет однозначного определения.

Фундаментальным положением для исследований значенности степеней тяжести в лечении является обоснованность пороговых значений для определения категорий тяжести по шкале HAM-D. Ни в одном из разделов обсуждения мета-анализов и объединенных анализов сообщений о степени тяжести и результатах лечения не поднимались вопросы о пороговых значениях, используемых для определения степени тяжести. В Handbook of Psychiatric Rating Scales⁹³ АПА процитировано только два небольших исследования в поддержку пороговых значений для определения степеней тяжести, и ни одно из этих исследований не проводилось для создания рекомендаций АПА. Одно исследование изучало валидность соответствующих суммарных баллов по шкале HAM-D для Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia¹⁰⁵. В этом исследовании не пытались определить пороговые баллы по HAM-D, указывающие на степень тяжести. Во втором исследовании изучалась связь между баллами HAM-D и глобальными рейтингами тяжести у 59 стационарных пациентов с депрессией¹⁰⁶. Авторы не выводили (и не рекомендовали) пороговые значения, соответствующие степеням тяжести. Таким образом, неясно, почему значение в 19 баллов было рекомендовано в руководстве АПА для выявления тяжелой депрессии. UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) рекомендовал значение в 23 балла для определения тяжелой депрессии по шкале HAM-D, хотя эта рекомендация не была подкреплена ссылками на исследования¹⁰⁷.

Из-за ограниченного количества эмпирических исследований, устанавливающих пороговые баллы для степеней тяжести по шкале HAM-D, и значения, придаваемого степени тяжести руководствами по лечению, наша клиническая

исследовательская группа также рассмотрела эту проблему среди 627 амбулаторных пациентов с БДР, которые были оценены по шкале CGI¹⁰⁸. Пороговое значение по шкале HAM-D, которое максимизировало сумму чувствительности и специфичности, составило 17 баллов относительно легкой и умеренной депрессии и 24 балла относительно умеренной и тяжелой депрессии. На основе обзора имеющихся фактических данных, а также рекомендаций о том, что для определения ремиссии следует использовать значение в 7 баллов, мы рекомендовали следующие диапазоны для оценки тяжести по шкале HAM-D из 17 пунктов: отсутствие депрессии (0–7), легкая депрессия (8–16), умеренная депрессия (17–23) и тяжелая депрессия (>24).

Каждое из вышеперечисленных исследований основывалось на суждениях клиницистов о степени тяжести. Ограничением этих исследований является то, что неизвестно, на основании чего были сделаны выводы о тяжести. Считались ли некоторые симптомы депрессии лучшими показателями тяжести, чем другие симптомы? Например, придается ли большее значение симптомам, характерным для меланхолической или эндогенной депрессии, в оценке по CGI? Не слишком ли непропорционально влияет оценка риска суицида на рейтинги клиницистов? Учитывают ли врачи психосоциальные нарушения при составлении рейтинга CGI? Нам не известно о каких-либо исследованиях, которые пытались бы получить диапазоны тяжести по шкале HAM-D или любой другой шкале для оценки депрессии по этому вопросу, основанные на степени нарушений или риске суицида.

Дополнительная проблема со шкалами для оценки симптомов депрессии: различные шкалы неодинаково распределяют пациентов по степени тяжести

В клинической практике опросники с самооценкой предпочтительнее шкал, оцениваемых врачом, поскольку работа с ними требует меньше времени. Если для классификации пациентов по категориям тяжести необходимо использовать шкалы самооценки и если рекомендации по лечению должны частично основываться на классификации тяжести, то важно, чтобы разные шкалы классифицировали людей одинаково. Однако, поскольку содержание инструментов для оценки различается, неудивительно, что между ними существуют значительные различия.

Cameron и соавт.¹⁰⁹ сравнили классификацию тяжести по PHQ-9 и Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) в выборке пациентов из звена первичной медико-санитарной помощи, направленных врачами общей практики Великобритании к специалисту в области психического здоровья¹¹⁰. Никакой информации о психиатрических диагнозах пациентов предоставлено не было. В исследовании обнаружили, что по результатам PHQ-9, в сравнении с HADS, вдвое большее число пациентов было включено в спектр тяжелой степени. Другие исследования, сравнивающие PHQ-9 и HADS на выборках пациентов, выявили схожие результаты^{111,112}. Однако эти исследования нуждаются во внешней валидации, и поэтому неясно, превышает ли PHQ-9 степень тяжести, или это HADS ее занижает. Во втором исследовании Cameron и соавт.¹⁰⁷ включили второе издание Beck Depression Inventory (BDI-II)¹¹³ вместе с PHQ-9 и HADS, и также оценивали пациентов с помощью HAM-D. Участниками были пациенты первичной медицинской практики, которым был поставлен диагноз депрессии их терапевтом. PHQ-9 и BDI-II завышали степень тяжести по сравнению с HAM-D, а шкала HADS ее занижала.

Нам известно только об одном исследовании, в котором сравнивались шкалы самооценки в выборке амбулаторных пациентов с БДР¹¹⁴. Наша клиническая исследовательская

группа сравнила классификацию тяжести по трем шкалам, которые оценивают диагностические критерии симптомов DSM-IV/DSM-5 для БДР: Clinically Useful Depression Outcome Scale (CUDOS)⁷⁹, Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)⁸⁵ и PHQ-9⁷¹. Пациенты также были оценены по шкале HAM-D из 17 пунктов. В исследовании амбулаторных пациентов с депрессией мы обнаружили, что корреляции между баллами шкалы HAM-D и всеми тремя шкалами самооценки были почти идентичны, а средняя корреляция между тремя шкалами самооценки составляла 0,73. Однако шкалы достоверно различались в распределении пациентов по категориям тяжести. Примерно треть пациентов были отнесены в диапазон легкой степени тяжести по шкалам HAM-D и CUDOS, в то время как по шкалам PHQ-9 и QIDS приблизительно 10% пациентов имели депрессию легкой степени. По шкалам CUDOS и HAM-D депрессия средней тяжести была самой многочисленной категорией, тогда как по шкалам PHQ-9 и QIDS большинство пациентов были отнесены в группу депрессии тяжелой степени. Большинство пациентов в диапазоне средней степени тяжести по шкале HAM-D находились в диапазоне тяжелой степени по шкалам PHQ-9 и QIDS. Значительно меньшее число пациентов были классифицированы как тяжело депрессивные по шкале CUDOS, по сравнению с PHQ-9 и QIDS.

С учетом того что три шкалы самооценки значительно коррелируют друг с другом и одинаково коррелируют с HAM-D, что же тогда может объяснить заметные различия между шкалами аналогичного содержания в распределении пациентов по группам тяжести?

Пороговые значения трех шкал для определения групп тяжести были получены разными способами, и это, вероятно, объясняло различия между шкалами в классификации тяжести. Например, Kroenke и соавт.⁷¹ указали, что пороговые значения по шкале PHQ-9 были выбраны по прагматической причине – чтобы облегчить их запоминание врачами. Они также отметили, что альтернативные пороговые значения не улучшают связь между повышением тяжести по PHQ-9 и показателями валидности конструкции. При выборе пороговых значений для определения диапазонов тяжести по PHQ-9 разработчики данного опросника не учитывали потенциальное влияние широты каждой из групп тяжести, с помощью которой были определены диапазоны тяжести, и то, как это может повлиять на рекомендации по лечению, содержащиеся в официальных руководствах.

Kroenke и соавт.⁷¹ указали, что, когда группы тяжести, основанные на разных пороговых значениях, одинаково коррелируют с внешними переменными, пороговые значения могут быть выбраны на основе простоты их запоминания. Мы не согласны с этой аргументацией. Для всех шкал, измеряющих тяжесть депрессивных симптомов, пороговые значения, отличающие пациентов с легкой, средней и тяжелой депрессией, не представляют четко разграниченных критериев, разделяющих подтипы тяжести. Как и в других областях психопатологии, выраженность депрессии лучше соответствует размерной, чем категориальной модели классификации¹¹⁵. Таким образом, альтернативные пороговые значения для классификации групп тяжести, вероятно, будут валидны при сравнении групп по внешней переменной, такой как психосоциальное функционирование. Однако следует с осторожностью подходить к выбору пороговых значений, поскольку они влияют на относительный диапазон каждой из категорий тяжести.

Если клиницисты должны следовать рекомендациям официальных руководств по лечению и основываться в первоначальном выборе терапии на тяжести депрессии, то необходимо иметь унифицированный метод определения тяжести депрессии. Отмеченные различия между стандар-

тизированными шкалами самооценки при классификации амбулаторных пациентов с депрессией на группы тяжести свидетельствуют о наличии проблемы с использованием таких инструментов для классификации тяжести депрессии. Если следовать официальным рекомендациям по лечению, то использование завышающих тяжесть инструментов, таких как QIDS и PHQ-9, приведет к большему применению фармакотерапии относительно психотерапии в качестве лечения первой линии для БДР. Таким образом, следует проявлять осторожность при использовании этих шкал для определения выбора лечения до тех пор, пока пороговые значения для определения диапазонов тяжести не будут лучше определены эмпирическим путем.

Значение тяжести депрессии для терапии: рекомендации официальных руководств

Несмотря на вышеупомянутые проблемы с концептуализацией тяжести депрессии и определением границ степеней тяжести по шкалам, тяжесть депрессии является важным фактором при принятии решений о лечении. Тяжесть депрессии влияет на рекомендации по лечению в официальных руководствах. В третьем издании рекомендаций APA по лечению БДР рекомендуются как психотерапия, так и фармакотерапия в качестве монотерапии при депрессии легкой и средней степени тяжести и фармакотерапия (с психотерапией или без нее) при тяжелой депрессии¹. Согласно обновленному руководству NICE по лечению и купированию депрессии, использование антидепрессантов в качестве первоначального варианта лечения легкой депрессии не рекомендуется, а для умеренной и тяжелой депрессии рекомендуется медикаментозное лечение вместе с эмпирически обоснованной психотерапией². Как сообщили van der Lem и соавт.¹¹⁶, голландское руководство по лечению также рекомендует фармакотерапию в качестве терапии первой линии для пациентов с тяжелой депрессией и фармакотерапию или психотерапию для пациентов с депрессией легкой и средней степени тяжести. Хотя рекомендации, содержащиеся в этих руководствах, не являются полностью унифицированными, они единогласно рекомендуют фармакотерапию в качестве метода выбора терапии тяжелой депрессии.

Важность тяжести расстройства для терапии была изучена несколькими различными способами. Существуют контролируемые исследования, исследования эффективности, объединенные анализы и мета-анализы, посвященные изучению влияния тяжести расстройства на тип лечения^{117–122}, сравнению лечения по диапазонам тяжести^{99,123–127}, сравнению препаратов и плацебо по диапазонам тяжести^{128,129}, сравнению психотерапии с группами контроля по диапазонам тяжести^{130,131}, сравнению лечения среди пациентов с тяжелой депрессией^{96,101,102,132} и оценке того, прогнозирует ли тяжесть краткосрочные результаты^{42,133–135}, резистентность к лечению¹³⁶, долгосрочные результаты^{40,137–139} и рецидивы³⁸.

Тяжесть депрессии и фармакотерапия

В последнее десятилетие поднимаются вопросы о том, эффективны ли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и другие антидепрессанты нового поколения при легкой депрессии. Khan и соавт.⁹⁴ проанализировали 45 клинических исследований по базе данных FDA и обнаружили, что в исследованиях со средним исходным баллом ≤ 24 по шкале HAM-D из 17 пунктов мало доказательности большей эффективности антидепрессантов относительно плацебо. При этом в исследованиях со средним исходным баллом ≥ 28 по шкале HAM-D имелись явные доказательства того, что препараты превосходили по эффективности плацебо. Kirsch и соавт.⁹² аналогичным образом проанализировали базу данных FDA, а также

изучили эффективность антидепрессантов в зависимости от среднего исходного балла по шкале HAMD. Их результаты в основном воспроизвели результаты Khan и соавт.⁹⁴ о том, что разница между препаратом и плацебо была наиболее выражена в исследованиях с наиболее высоким исходным показателем тяжести (т. е. >28 баллов по HAMD). Kirsch и соавт.⁹² выявили, что антидепрессанты были достоверно более эффективны, чем плацебо, в когортах с менее тяжелой депрессией, но они расценили эту разницу как незначительную и клинически несущественную.

В отличие от анализа базы данных FDA, проведенного Kirsch и соавт.⁹² и Khan и соавт.⁹⁴, Fournier и соавт.⁹⁵ объединили данные об отдельных пациентах из шести опубликованных исследований. Kirsch и соавт. и Khan и соавт. использовали агрегированные средние баллы для всего исследования в качестве единицы анализа, т. е. они сравнивали исследования с различными средними исходными баллами тяжести. Проблема такого подхода заключается в том, что группа пациентов со средним баллом в диапазоне тяжелой степени также будет включать некоторых пациентов с баллами в диапазоне легкой и средней тяжести. Аналогичным образом, группа пациентов со средним баллом в диапазоне легкой или средней тяжести будет включать в себя некоторых пациентов с баллами в диапазоне тяжелой степени. Объединение данных отдельных пациентов позволяет избежать проблемы неправильного распределения групп тяжести на уровне отдельных пациентов. Fournier и соавт.⁹⁵ также сделали вывод о том, что различия между препаратом и плацебо были клинически значимыми только для пациентов с тяжелой депрессией, и выявили небольшую величину эффекта для пациентов с легкой и умеренной депрессией.

Совсем недавно были проведены другие исследования по анализу объединенных данных на уровне пациента (а не агрегированные данные из исследования). Использовались базы данных фармацевтических компаний, в анализ включались все исследования продукта, тем самым избегая предвзятости, присущей изучению только опубликованных исследований¹⁴⁰. Согласно результатам трех крупных объединенных анализов опубликованных и неопубликованных исследований, в которые было включено от 4000 до 10 000 пациентов, антидепрессанты эффективны во всем диапазоне тяжести^{90,129,141}. Эти анализы и полемика относительно эффективности антидепрессантов подчеркивают необходимость оценки тяжести в клинической практике.

Тяжесть депрессии и фармако- или психотерапия в качестве лечения первой линии

Второй важный вопрос лечения, связанный с тяжестью расстройства, заключается в том, следует ли рассматривать тяжесть депрессии в качестве основания для рекомендации фармако- или психотерапии в качестве лечения первой линии. Если быть точнее, вопрос заключается в том, должны ли пациенты с тяжелой депрессией получать преимущественно фармакотерапию. Другой связанный с этим вопрос: является ли психотерапия полезной для пациентов с тяжелой депрессией?

Тяжесть симптомов в качестве предиктора ответа на лечение является предметом продолжающихся дебатов с момента публикации результатов US National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program (TDCRP), предполагающих, что психотерапия не столь эффективна, как препараты в качестве купирующей терапии при тяжелой депрессии. Первый мета-анализ исследований, непосредственно сравнивающих психотерапию и фармакологические вмешательства, охватывал 30 опубликованных исследований, включавших более 3000 пациентов¹⁴³. Мета-регрессионный анализ, изучающий связь размера эффекта со средними исходными балла-

ми по шкалам HAMD или BDI, не выявил доказательств того, что исходный уровень тяжести связан с различными результатами лечения. Сравнение размеров эффекта в исследованиях с исходными баллами по шкале HAMD ниже 20 и выше 20 также не выявило различий.

Мета-анализ 132 контролируемых исследований психотерапии на выборке из более чем 10 000 пациентов выявил, что большая исходная средняя тяжесть симптомов не была предиктором более плохого ответа¹³⁰. Совсем недавно Weitz и соавт.¹⁴⁴ объединили индивидуальные данные пациентов из 16 исследований, сравнивающих антидепрессанты и когнитивно-поведенческую терапию. Они определили тяжелую группу в соответствии с рекомендациями APA (HAMD \geq 19) и NICE (HAMD >23). Большая тяжесть была связана с достоверно более низкими показателями ремиссии (но не показателями ответа на терапию) в условиях как фармакотерапии, так и психотерапии. Тяжесть расстройства не была связана с различными результатами лечения, что подтвердило результаты предварительного объединенного анализа на основе меньшего числа исследований⁹⁹. В контрольном исследовании авторы провели объединенный анализ, сфокусированный на пяти исследованиях, в которых использовалось плацебо в качестве контроля¹³¹. Результаты были сопоставимы с большим объединенным анализом: исходная тяжесть симптомов не была связана с изменением тяжести симптомов от исходного к конечному уровню между группами с когнитивно-поведенческой терапией и группами, принимавшими плацебо.

Таким образом, результаты более поздних мета-анализов, основанных на распределении по группам тяжести в соответствии со шкалами оценки симптомов, не согласуются с официальными терапевтическими руководствами, которые рекомендуют фармакотерапию в качестве лечения первой линии при тяжелой депрессии.

ТЯЖЕСТЬ РАССТРОЙСТВ ЛИЧНОСТИ

Степень тяжести является важной характеристикой и для РЛ, хотя нынешние диагностические системы не содержат формальных способов оценки их тяжести. Пациенты с РЛ, признанные «тяжелыми», с большей вероятностью имеют другие коморбидные психиатрические диагнозы, в особенности аффективных, тревожных расстройств, зависимости от психоактивных веществ¹⁴⁵ и других РЛ¹⁴⁶. Так называемые «тяжелые пациенты» часто получают лечение в течение долгого времени¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, демонстрируют более высокие показатели частоты госпитализации и суицидальных попыток¹⁵⁰, а также более часто наносят самоповреждения¹⁵¹. Они с большей вероятностью оказываются арестованы, чаще не в состоянии удерживаться на работе и чаще терпят неудачу в отношениях¹⁵². Общеизвестно, что они могут представлять опасность для окружающих, поэтому следует выявлять их как можно раньше для своевременного лечения^{3,4,153}.

Тем не менее вопрос, что означает «тяжелое» РЛ, остается открытым. Тяжесть оценивалась путем подсчета общего числа диагнозов коморбидных РЛ, при этом более высокая коморбидность указывала на большую тяжесть^{152,154-156}. Однако это, вероятно, в большей степени отражает тяжесть патологии личности в целом, а не тяжесть конкретного РЛ. В более тяжелых случаях патология личности может определяться сложностью конкретного случая и спецификой сопутствующих заболеваний. Основной раздел DSM-5 (т. е. Раздел II) определяет РЛ в рамках одного из трех кластеров. Tuger и Johnson¹⁵⁷ предположили, что люди с коморбидными РЛ из разных кластеров имеют большую тяжесть расстройства, чем люди с коморбидными РЛ из одного кластера. Авторы идентифицируют диссоциальное РЛ как наиболее тяжелое на основе риска для окружающих. Таким образом, в наиболее тяжелых случаях у паци-

ентов будет диагностировано диссоциальное РЛ, а также РЛ из других кластеров. При использовании этой модели тяжесть РЛ была ассоциирована с поведенческими расстройствами, преступным поведением, бродяжничеством, помещением в места лишения свободы, статусом безработного и делинквентным поведением в детстве.

Тяжесть конкретного РЛ может быть измерена путем подсчета числа критериев, удовлетворяющих диагнозу. Например, в случае пограничного РЛ пациенты, удовлетворяющие девяти критериям, будут расценены как более тяжелые, чем те, которые удовлетворяют только пяти критериям¹⁴⁷. Однако результаты нашей клинической исследовательской группы не смогли подтвердить эту гипотезу, не обнаружив различий в сопутствующей патологии или психосоциальном функционировании на основе подсчета количества критериев для пациентов с диагнозом пограничного РЛ¹⁵⁸. Кроме того, тяжесть может быть определена частотой симптомов. Например, пациенты с пограничным РЛ, которые наносят самоповреждения несколько раз в день, будут оценены как более тяжелые, чем те, которые делают это раз в месяц¹⁵¹.

Определенные РЛ даже были обозначены как более или менее тяжелые, чем другие. Kernberg и Caligot¹⁵⁹ ранжировали РЛ от «более тяжелых» (таких как пограничное РЛ) до менее тяжелых (например, ананкастное РЛ, зависимое РЛ). Также предлагалось концептуализировать РЛ с использованием совокупности патологических черт личности. С этой точки зрения, «тяжелый» симптом или признак РЛ может быть определен как статистически крайне выраженный или существующий только у очень небольшой части населения¹⁶⁰.

Исследования лечения «тяжелых» расстройств личности в первую очередь акцентируют внимание на характеристиках симптомов (частота, персистенция, выраженность) и нарушениях функционирования (социальное/профессиональное) или исходах, таких как тюремное заключение^{161–163}. Maden и Tugel¹⁶² выявляют категорию «опасных и тяжелых» РЛ, которая характеризуется высоким риском причинения непоправимого вреда другим. Как это ни странно, первый критерий наличия «опасного и тяжелого» РЛ диагностируется с помощью понятия «тяжелое расстройство личности», которое само по себе остается неопределенным. Авторы не уточняют, что означает тяжесть на уровне критериев, хотя, как представляется, это определение является правомочным и относится в первую очередь к психопатии, а не к РЛ в традиционном понимании.

Тяжесть расстройств личности и функционирование

Хотя в литературе по РЛ тяжесть определялась различными способами, появляется общий консенсус о том, что тяжесть РЛ неразрывно связана с уровнем дезадаптации^{164–169}. Многие признают, что крайне выраженных признаков или симптомов недостаточно для диагностики РЛ или для определения степени тяжести. Скорее суть заключается в наличии крайне выраженных черт личности при наличии нарушений адаптации, связанных с этими чертами. В отличие от соматических заболеваний или даже депрессии, которые больше основаны на наличии симптомов, диагноз РЛ тесно переплетается с адаптацией. Как и депрессия, РЛ по определению должны приводить к «дистрессу или дезадаптации», которые нужно диагностировать³³. Однако, в отличие от депрессии, диагностические симптомы РЛ включают как аффективный/когнитивный/эмоциональный, так и функциональный компоненты. Например, снижение профессиональной и финансовой продуктивности включено в критерии диссоциального РЛ, а нарушения в социальной сфере и неспособность уделять время досугу являются частью критериев ананкастного РЛ.

Взаимосвязь между нарушениями функционирования и личностью приводит многих к выводу о том, что тяжесть РЛ представляет собой сочетание крайне выраженных черт личности и дезадаптации, связанной с ними^{165,169}. В действительности наличие дезадаптации настолько фундаментально для диагностики РЛ и его тяжести, что некоторые авторы утверждают: оценка крайне выраженных признаков или симптомов неоправдана^{170–173}. Таким образом, не обязательно наличие крайне выраженных симптомов, если имеется достаточная дезадаптация. Однако дезадаптация обусловлена наличием личностных черт, даже если они выражены не в крайней степени. Например, используя многоосевую структуру DSM-IV, Livesley¹⁷⁴ предложил определять наличие РЛ по Оси I и кодировать черты личности отдельно по Оси II. Widiger и Trull¹⁶⁹ предложили аналогичную модель, но с использованием результирующего балла по шкале GAF на Оси V в качестве оценки степени тяжести.

Вместе эти модели сходятся на определении тяжести как общего, адаптивного нарушения внутриспсихической системы, необходимой для выполнения повседневных жизненных задач¹⁶⁶. Хотя конкретные сферы нарушений различаются, существуют общие нарушения в трех широких областях: формирование идентичности, самоконтроль (или направленность деятельности) и межличностные отношения¹⁶⁴. Тем не менее некоторые исследования показывают, что патологические черты личности и функционирование настолько тесно переплетены, что не могут представлять собой отдельные домены¹⁷⁵.

Тяжесть расстройств личности по DSM-5 и МКБ-10

В основном Разделе II DSM-5 нет четкого упоминания о степени тяжести РЛ. Однако общее описание РЛ включает показатели тяжести, общие для других расстройств. Например, отмечается, что РЛ характеризуются негибкостью, неадаптивностью, тотальностью и ассоциированы с «клинически значимыми» дезадаптацией или субъективным дистрессом. Дезадаптация является показателем тяжести многих соматических и психических расстройств; тотальность – показателем тяжести депрессии; а субъективный дистресс указывает на тяжесть аффективных расстройств и сексуальной дисфункции. В настоящее время не существует официального метода определения тяжести РЛ в DSM-5.

Раздел III (Emerging Measures and Models) DSM-5 включает альтернативную модель диагностики РЛ. Диагноз определяется сочетанием выраженности дисфункции и заостренных личностных черт, а тяжесть определяется главным образом дисфункцией, связанной с «заостренными» чертами³³. Эта модель не определяет способ оценки тяжести в целом, но для диагностики требуется «умеренное или большее нарушение функционирования». Нарушение функционирования операционализируется как один из пяти уровней, крайний из которых свидетельствует о тяжелой патологии личности. Для оценки нарушений функционирования и, следовательно, тяжести РЛ предлагается шкала Level of Personality Functioning Scale (LPFS). Оценка составляется для внутрличностного (идентичность и саморегуляция) и межличностного (эмпатия и близость) функционирования. Уровни включают в себя: 0 (незначительное нарушение или отсутствие нарушения), 1 (некоторые нарушения), 2 (умеренные нарушения), 3 (тяжелые нарушения), 4 (крайне выраженные нарушения). Лица с крайне выраженными нарушениями описываются как имеющие неопределенную, размытую идентичность и саморегуляцию с неадаптивной «Я-концепцией» и полностью лишенные способности к межличностным взаимодействиям.

Интересно, что Раздел III DSM-5 также включает в себя обсуждение дополнительного способа оценки личностных

черт, Personality Inventory for DSM-5¹⁷⁶. Его элементы связаны с личностными чертами, однако он определяет общий суммированный балл, измеряющий «общую дисфункцию личности». Идентификация крайне выраженных признаков в качестве определяющих дисфункцию необычна, но не противоречит значительному перекрытию между функционированием и признаками/симптомами РЛ, о котором сообщается в литературе¹⁷⁵. Тем не менее это говорит о том, что крайне выраженные признаки указывают на крайнюю степень дисфункции, которая является основным показателем тяжести в этой модели.

Как и в DSM-5, в МКБ-10 нет упоминаний о тяжести РЛ. Вместе с тем было опубликовано несколько документов по существенным изменениям, предлагаемым для МКБ-11. В частности, первичной будет классификация РЛ, основанная на тяжести нарушений. Описание признаков или черт РЛ возможно, но не требуется для диагностики^{3,4}.

В соответствии с большим количеством литературных источников, предложенные в МКБ-11 изменения концептуализируют тяжесть главным образом как дисфункцию или проблемы, связанные с личностью индивида. Предлагаются пять степеней тяжести, хотя они немного отличаются от аналогичных в DSM. В целом, степень тяжести определяется, во-первых, распространенностью нарушений (повсеместно или ограниченные ситуациями), а во-вторых, количеством «проблемных» черт личности (множественные или единичные). При самой высокой степени тяжести также оценивается риск причинения вреда себе или окружающим. Таким образом, наиболее тяжелые случаи прежде всего определяются нарушениями в функционировании. Симптомы/черты и риск причинения вреда вторичны, но также учитываются. В отличие от альтернативной модели DSM-5, дисфункция «самости» (self) и идентичности не включена в оценку тяжести^{3,4}. На момент подготовки данной статьи МКБ-11 еще не была опубликована, поэтому определения следует считать предварительными. Тем не менее акцент на дисфункции посредством оценки тяжести критиковался за недостаточный объем исследований, которые бы установили надежность и валидность такого метода¹⁷⁷.

Оценка тяжести расстройств личности

Еще в 1996 г. Tuger и Johnson¹⁵⁷ разработали пятибалльную шкалу оценки тяжести расстройств, похожую на предложенную в МКБ-11. Оценка была основана на информации, полученной инструментом для оценки личностных черт, Personality Assessment Schedule (PAS)¹⁵³. Таким образом, тяжесть больше определялась выраженностью черт, чем функционированием. PAS также используется для классификации индивидов на четыре категории, предложенные Tuger и Johnson¹⁵⁷: отсутствие РЛ, «сложная личность», простое РЛ, сложное РЛ. Обозначения степени тяжести по PAS преимущественно основаны на встречаемости категорий DSM-IV и ICD-10 и использовались в исследованиях, прогнозирующих исход лечения, хотя и со смешанными результатами¹⁷⁸. Инструмент General Assessment of Personality Disorder¹⁷⁹ использовался в качестве индекса тяжести в многочисленных исследованиях и предлагает две основные шкалы тяжести – патология «самости» (self) и межличностные проблемы – обе из которых отражают нарушения функционирования, определенные DSM-5^{164,180,181}. Аналогичным образом, Severity Indices of Personality Problems¹⁷³ определяет тяжесть как сочетание нарушенной «самости» (self) и межличностного взаимодействия.

Для отдельных РЛ существует относительно немного инструментов для оценки тяжести, и они в основном сосредоточены на пограничном РЛ. Например, Borderline Personality Disorder Severity Index (BPDSI)^{151,182} является структурированным клиническим интервью, которое опе-

рационализирует тяжесть в первую очередь частотой поведенческих симптомов пограничного РЛ в течение предыдущих трех месяцев. Частота симптомов оценивается от 0 (никогда) до 10 (ежедневно). Степень тяжести усредняется по результатам, давая оценку тяжести как для отдельных критериев пограничного РЛ, так и для расстройства личности в целом. Таким образом, BPDSI в значительной степени оценивает тяжесть как функцию от частоты симптомов, хотя многие из его элементов содержат вопросы о поведении, которое подразумевает дезадаптивные последствия (например, отсутствие работы).

Учитывая, что тяжесть патологии личности часто связана с нарушениями функционирования, исследования исходного лечения РЛ часто ориентированы на степень, в которой различные подходы к лечению (например, диалектическая поведенческая терапия, терапия, основанная на ментализации, сфокусированная на переносе психотерапии) улучшают повседневное функционирование и предотвращают дезадаптивное поведение^{147,183,184}. Например, в обширной литературе по лечению пограничного РЛ изменения часто оцениваются с помощью таких инструментов, как Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder¹⁸⁵ и Barratt Impulsiveness Scale¹⁸⁶. Тем не менее сокращение количества суицидальных попыток, уменьшение аутоагрессии и зависимости от неотложной службы психиатрической помощи часто являются основными показателями исхода лечения, так же как улучшения в поддержании значимых межличностных связей и улучшения, связанные с работой^{147,183,184,187,188}.

Хотя в литературе, посвященной лечению РЛ, основное внимание уделяется лечению пограничного РЛ, другие РЛ также исследуются, при этом нарушения функционирования были определены как показатели результатов лечения. Например, сфокусированная на переносе психотерапия оказалась несколько более эффективной для пациентов с коморбидными нарциссическим и пограничным РЛ. Этот подход к лечению подчеркивает межличностное функционирование в личных и трудовых отношениях при оценке результатов¹⁸⁹. Исследования лечения диссоциального РЛ ориентированы на последующее употребление психоактивных веществ и возможные аресты¹⁹⁰. Таким образом, среди различных РЛ результаты лечения и снижение «тяжести» определяются не только редукцией симптомов, но и уменьшением специфического опасного поведения (например, аутоагрессии) и развитием межличностных взаимоотношений и специфического просоциального поведения (например, сохранение работы).

ТРАНСДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ТЯЖЕСТЬ: СПЕКТРЫ ПСИХОПАТОЛОГИИ

Многие из указанных выше вопросов о том, например, как сравнивать достоверность шкал депрессии при измерении степени тяжести, также применимы к определению того, предполагают ли различные диагнозы дифференциальные уровни тяжести. Вероятность удовлетворения критериев разных диагнозов, по всей видимости, определяется исходными генетическими механизмами^{191,192}. Это важно, учитывая, что лица, отвечающие критериям одного диагноза, скорее всего, отвечают критериям нескольких других¹⁹³, таким образом, что различные диагнозы могут быть проявлениями исходных спектров (например, диссоциальное РЛ, нарциссическое РЛ и наркомания вместе отражают спектр экстернализации).

Исследования, посвященные изучению связей между различными интернализационными диагнозами, характеризующимися субъективным дистрессом и страхом, показывают, что такие пациенты могут «лучше» соответствовать критериям такого диагноза, как БДР, по сравнению с более «тяжелыми» расстройствами, такими как генерализован-

ное тревожное и паническое расстройства¹⁹⁴. Иными словами, соответствие критериям генерализованного тревожного или панического расстройства отражает более высокое положение на дименсии интернализации, чем просто соответствие критериям БДР. Интересно, что Krueger и Finger¹⁹⁴ также обнаружили, что высокая позиция по дименсии интернализации была значительно связана с пожизненным количеством стационарных госпитализаций и психосоциальным функционированием в прошлом месяце.

В других недавних исследованиях «тяжесть» на спектре интернализации также связана с ключевыми результатами. Например, Eaton и соавт.¹⁹⁵ обнаружили, что вероятность соответствия критериям для различных депрессивных расстройств, тревожных расстройств и биполярного расстройства может быть представлена исходным континуумом. Лица с высокими баллами по этой дименсии, которые будут характеризоваться как имеющие более «тяжелые» уровни психопатологии интернализации, скорее всего, соответствуют критериям многих диагнозов и будут сообщать о широком спектре симптомов (например, сниженное настроение, беспокойство, трудности концентрации, раздражительность), характеризующих различные диагнозы этой дименсии по DSM.

Eaton и соавт.¹⁹⁵ выявили, что баллы по спектру интернализации прогнозировали такие исходы, как возникновение в будущем симптомов интернализации (например, подавленного настроения, беспокойства, суицидальных попыток, ишемических болей в грудной клетке и язвенной болезни). Более того, прогноз этих результатов, базирующийся на дименсиональном спектре интернализации, был гораздо более точным, чем при использовании концептуализации различных расстройств интернализации на основе DSM (например, БДР, генерализованное тревожное расстройство), тем самым демонстрируя доказательства пользы этого подхода в определении тяжести в связи с такими важными исходами, как риск суицида и проблемы с физическим здоровьем¹⁹⁵.

В отношении других форм психопатологии Krueger и соавт.¹⁹⁶ представили доказательства того, что симптомы и поведение, определяющие личность, и расстройства употребления психоактивных веществ могут быть охвачены дименсией экстернализации. В других исследованиях также поддерживается идея наличия скрытой дименсии экстернализации, которая объясняет, почему асоциальное поведение (различные противоправные модели поведения), черты характера (импульсивность, черствость) и проблемы, связанные с употреблением психоактивных веществ, часто коморбидны^{191,197}. Carragher и соавт.¹⁹⁷ представили результаты, свидетельствующие о том, что соответствие критериям некоторых расстройств (например, кокаиновой зависимости) определяет более высокое положение и тяжесть на дименсии экстернализации, чем соответствие критериям других «менее тяжелых» расстройств (например, никотиновой и алкогольной зависимости). Вероятно, схожим образом перекрытие таких расстройств, как шизофрения и шизотипическое расстройство личности, отражается спектром расстройств мышления^{191,198}. Положение в этом спектре было связано с нарушениями функционирования и течением болезни¹⁹⁸.

В будущих исследованиях важно определить, как степень тяжести (т. е. насколько вероятно человек соответствует критериям различных расстройств и критериям «тяжелых» расстройств, таких как кокаиновая зависимость в случае спектра экстернализации), определенная посредством дименсий интернализации, экстернализации и расстройств мышления, прогнозирует течение расстройств и другие важные исходы, связанные с заболеваемостью и смертностью. Эти дименсии учитывают коморбидность диагнозов среди различных расстройств и, как было показано,

прогнозируют различные исходы более точно, чем диагнозы различных расстройств по DSM, предполагая преимущество данного подхода^{191,195}. В связи с этим появилась Иерархическая таксономия психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP) в качестве основной на дименсиях альтернативы DSM-5^{191,199}. Таким образом, важно определить, в какой степени эта концепция адекватно отражает психопатологическую «тяжесть», как бы она ни была определена, и полезна для исследователей и практиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос тяжести расстройств имеет большое клиническое значение. Степень тяжести влияет на решения об объеме необходимой медицинской помощи и обращении за государственной поддержкой в связи с инвалидностью по психическим расстройствам. В амбулаторных условиях значение тяжести расстройств отражается в спорах об эффективности антидепрессантов во всем спектре тяжести депрессии, а также о том, следует ли пациентам с тяжелой депрессией предпочтительно назначать фармакотерапию, а не психотерапию.

Мы начали эту статью с серии вопросов о том, как следует концептуализировать тяжесть психопатологии. Некоторые авторы предположили, что основным показателем тяжести психического заболевания является инвалидность в связи с нарушением функционирования²⁰⁰. В DSM-5 тяжесть различных расстройств определяется по-разному. Наш обзор литературы по депрессии и РЛ показал, что исследователи используют множество способов определения тяжести. Тяжесть депрессии определялась преимущественно баллами по шкалам оценки симптомов. Однако существуют некоторые отличия в том, как оцениваются элементы (т. е. выраженность симптомов, частота симптомов, персистенция симптомов), а также некоторая вариативность в диапазоне оцениваемых симптомов при использовании различных инструментов для оценки депрессии. Независимо от конкретного способа определения тяжести симптомов, большая часть литературы по тяжести депрессии основана на свойствах симптомов. Напротив, суть патологии личности связана с ее влиянием на функционирование. Отличать крайне выраженные варианты личностных черт от нарушений функционирования непросто, поэтому нарушения функционирования легли в основу концептуализации тяжести РЛ.

Из-за того что влияние симптоматических расстройств (вроде БДР) на функционирование зачастую зависит от факторов, не связанных собственно с расстройством, таких как самоэффективность, жизнестойкость, копинг-способность, социальная поддержка, культурные и социальные ожидания, а также обязанностями, связанными с жизненной ролью и готовностью других принять эти обязанности на себя, мы утверждаем, что тяжесть подобных расстройств должна определяться независимо от нарушений функционирования. Для несогласных рассмотрим следующий сценарий: два человека имеют заболевания верхних дыхательных путей. У них одинаковое повышение температуры тела, чиханье и кашель с одинаковой частотой, одинаковый уровень выработки слизи и выделений из носовых ходов, одинаковая вирусная нагрузка. Симптомы продолжатся одинаковое количество дней. Вкратце, они имеют одинаковую выраженность, частоту и персистенцию симптомов. Тем не менее один человек отсутствует на работе в течение недели, а другой продолжает работать. Значит ли это, что человек, отсутствующий на работе, имеет более тяжелую инфекцию верхних дыхательных путей?

Можно разграничить определение тяжести на уровне расстройства и общую глобальную тяжесть заболевания. Как уже говорилось, на уровне расстройства тяжесть

должна определяться факторами, присущими расстройству. Таким образом, тяжесть депрессии должна определяться выраженностью, частотой и/или персистенцией симптомов депрессии. То же самое относится и к другим расстройствам, таким как генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, мания/гипомания и тики. Тяжесть панического расстройства должна основываться на выраженности и частоте панических атак, тяжесть преждевременной эякуляции – на времени до эякуляции, тяжесть гиполипидемии – исходя из выраженности (или отсутствия) желаний, определение психогенного переедания – по частоте и выраженности эпизодов переедания и т. д. Эпизодический характер некоторых психических расстройств и симптомов создает определенные трудности для оценки. Может присутствовать вариабельность выраженности симптомов изо дня в день, так же как и персистенция симптомов может изменяться в течение дня. Частота симптомов зависит от расстройства. Слишком малое число исследований посвящено изучению валидности, оценки выраженности, частоты и персистенции симптомов.

Тяжесть, однако, можно рассматривать и с другой точки зрения – на уровне общей тяжести заболевания. Пациент с депрессией, пограничным РЛ, некоторыми тревожными расстройствами, расстройством употребления психоактивных веществ и расстройством пищевого поведения имеет тяжелое заболевание. Вероятно, будет трудно сопоставить уровни нарушений функционирования среди отдельных расстройств. Тяжесть симптомов депрессии может быть невысокой, но пациент, тем не менее, может быть тяжело болен. Неясно, как учитывать сопутствующую патологию при определении тяжести отдельных расстройств. Глобальная оценка общей тяжести заболевания была включена в DSM-III – DSM-IV, но исключена из DSM-5. Глобальная оценка тяжести заболевания может считаться похожей на комплексную оценку тяжести соматического заболевания, описанную во введении, которая используется для прогнозирования смертности в отделениях неотложной помощи и у стационарных больных. Проблема со шкалой GAF заключалась в том, что это был единый рейтинг, который требовал анализа нескольких конструкций, включая частоту симптомов, тип симптома, уровень нарушений, риск суицида, способность заботиться о себе и психоз. Из-за сложности анализа возникли проблемы с надежностью результатов²⁰¹. Возможно, способы оценки психопатологии на основе дименсий, сформулированные в HiTOP, приведут к появлению клинически содержательных и полезных подходов к характеристике общей тяжести.

В будущем в исследованиях по изучению тяжести расстройств авторы должны предполагать, с чем будет коррелировать метод оценки тяжести. Мы отметили выше, что слишком мало исследований посвящено изучению валидности оценки выраженности симптомов, их частоты и персистенции. Вопрос в том, как оценить валидность. Должна ли тяжесть быть предиктором исхода? Должна ли ее степень помогать пациентам подобрать соответствующее лечение или соответствующий объем необходимой помощи? Должна ли она прогнозировать смертность? Должна ли она отражать подлежащие патофизиологические механизмы? Должна ли она предоставлять информацию о генетическом риске? Должно ли осуществляться распределение ресурсов на уровне страховой компании или государственного финансирующего учреждения на основании тяжести?

Существует множество работ в области психиатрии, медицины и эпидемиологии, которые ссылаются на тяжесть депрессии в названии и исследуют корреляты инструментов для оценки симптомов депрессии. Но то, как лучше оценивать тяжесть, во многом не было предметом исследований. Были разработаны многочисленные шкалы,

предназначенные для измерения тяжести депрессии. Когда авторы этих шкал обсуждают причину разработки своего способа оценки, объяснение обычно нацелено на содержание и редко указывает на причину выбора конкретного подхода для оценки. Возможно, не имеет значения, как элементы масштабируются на шкале. Возможно, точное содержание шкалы также не имеет значения. Возможно, простота и клиническая практичность должны превзойти любую незначительную добавочную валидность, которой одна оценка обладает по отношению к другой.

Однако некоторые исследования указывают на обратное. Способность выявлять разницу между лекарством и плацебо может быть связана с содержанием используемого инструмента²⁰². Шкалы различаются по классификациям тяжести^{111,112,114}, и рекомендации по лечению предлагают обосновывать выбор между альтернативными вариантами лечения степенью тяжести^{1,2}. Таким образом, тяжесть расстройств имеет значение как для научных исследований, так и для клинических решений. Мы надеемся, что эта статья будет способствовать более глубокому рассмотрению и изучению вопроса о том, как наилучшим образом концептуализировать и измерять тяжесть психических расстройств.

Библиография

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
2. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: the treatment and management of depression in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
3. Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. Reclassifying personality disorders. *Lancet* 2011;377:1814-5.
4. Tyrer P, Crawford M, Mulder R et al. The rationale for the reclassification of personality disorder in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Personal Ment Health* 2011;5:246-59.
5. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2016;83:625-30.
6. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE et al. Relationship between retinopathy severity, visual impairment and depression in persons with long-term type 1 diabetes. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19:196-203.
7. Greco A, Steca P, Pozzi R et al. Predicting depression from illness severity in cardiovascular disease patients: self-efficacy beliefs, illness perception, and perceived social support as mediators. *Int J Behav Med* 2014;21:221-9.
8. Steca P, Greco A, Monzani D et al. How does illness severity influence depression, health satisfaction and life satisfaction in patients with cardiovascular disease? The mediating role of illness perception and self-efficacy beliefs. *Psychol Health* 2013;28:765-83.
9. Pelletier R, Lavoie KL, Bacon SL et al. Depression and disease severity in patients with premature acute coronary syndrome. *Am J Med* 2014;127:87-93.
10. Carels RA. The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients. *Qual Life Res* 2004;13:63-72.
11. Snell C, Fernandes S, Bujoreanu IS et al. Depression, illness severity, and healthcare utilization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1177-81.
12. Deterding K, Gruner N, Buggisch P et al. Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with acute hepatitis C and are not associated with disease severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:187-92.
13. Euesden J, Matcham F, Hotopf M et al. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early rheumatoid arthritis. *Psychosom Med* 2017;79:638-45.
14. Reynolds JC, Rittenberger JC, Toma C et al. Risk-adjusted outcome prediction with initial post-cardiac arrest illness severity: implications for cardiac arrest survivors being considered for early invasive strategy. *Resuscitation* 2014;85:1232-9.
15. Coppler PJ, Elmer J, Calderon L et al. Validation of the Pittsburgh Cardiac Arrest Category illness severity score. *Resuscitation* 2015;89:86-92.

16. Schaeffer JJ, Gil KM, Burchinal M et al. Depression, disease severity, and sickle cell disease. *J Behav Med* 1999;22:115-26.
17. Kim KU, Park HK, Jung HY et al. Association of depression with disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2014;192:243-9.
18. van Dijk JP, Havlikova E, Rosenberger J et al. Influence of disease severity on fatigue in patients with Parkinson's disease is mainly mediated by symptoms of depression. *Eur Neurol* 2013;70:201-9.
19. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-70.
20. Bennett JA, Riegel B, Bittner V et al. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002;31:262-70.
21. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-7.
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
23. de Groot B, de Deckere ER, Flameling R et al. Performance of illness severity scores to guide disposition of emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Eur J Emerg Med* 2012;19:316-22.
24. Schneider AG, Lipcsey M, Bailey M et al. Simple translational equations to compare illness severity scores in intensive care trials. *J Crit Care* 2013;28:e881-8.
25. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2017;197:S189-97.
26. Folmer RL, Shi YB. SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity. *Ear Nose Throat J* 2004;83:107-8.
27. Gros DF, Antony MM, McCabe RE et al. Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression. *J Anxiety Disord* 2009;23:290-6.
28. Stewart WF, Lipton RB, Simon D et al. Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 1999;79:291-301.
29. Baker GA, Smith DF, Jacoby A et al. Liverpool Seizure Severity Scale revisited. *Seizure* 1998;7:201-5.
30. Clark JA, Spiro A, Miller DR et al. Patient-based measures of illness severity in the Veterans Health Study. *J Ambul Care Manage* 2005;28:274-85.
31. Slade M, Powell R, Strathdee G. Current approaches to identifying the severely mentally ill. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997;32:177-84.
32. Ruggeri M, Leese M, Thornicroft G et al. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry* 2000;177:149-55.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
34. Fattori A, Neri L, Bellomo A et al. Depression severity and concentration difficulties are independently associated with HRQOL in patients with unipolar depressive disorders. *Qual Life Res* 2017;26:2459-69.
35. Goethe JW, Fischer EH, Wright JS. Severity as a key construct in depression. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:718-24.
36. Luty SE, Joyce PR, Mulder RT et al. Social adjustment in depression: the impact of depression severity, personality, and clinic versus community sampling. *J Affect Disord* 2002;70:143-54.
37. Bradvik L, Mattisson C, Bogren M et al. Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997 – severity and gender. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:185-91.
38. Kessing LV. Severity of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Br J Psychiatry* 2004;184:153-6.
39. Wang YY, Jiang NZ, Cheung EF et al. Role of depression severity and impulsivity in the relationship between hopelessness and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;183:83-9.
40. Katon W, Unutzer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety* 2010;27:19-26.
41. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-16.
42. Meyers BS, Sirey JA, Bruce M et al. Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community-based clinics: an observational study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:729-35.
43. Melartin T, Rytala H, Leskela U et al. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:810-9.
44. Berent D, Zboralski K, Orzechowska A et al. Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Mol Biol Rep* 2014;41:2419-25.
45. de Diego-Adelino J, Pires P, Gomez-Anson B et al. Microstructural whitematter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol Med* 2014;44:1171-82.
46. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B. The validity of the dexamethasone suppression test as a marker for endogenous depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:347-55.
47. Lux V, Aggen SH, Kendler KS. The DSM-IV definition of severity of major depression: inter-relationship and validity. *Psychol Med* 2010;40:1691-701.
48. Faravelli C, Servi P, Arends J et al. Number of symptoms, quantification, and qualification of depression. *Compr Psychiatry* 1996;37:307-15.
49. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: National Institute of Mental Health, 1976.
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
51. Kitamura T, Nakagawa Y, Machizawa S. Grading depression severity by symptom scores: is it a valid method for subclassifying depressive disorders? *Compr Psychiatry* 1993;34:280-3.
52. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG et al. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 1997;45:19-30.
53. Wakefield JC, Schmitz MF. Severity of complicated versus uncomplicated subthreshold depression: new evidence on the "monotonicity thesis" from the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord* 2017;212:101-9.
54. Wakefield JC, Schmitz MF. Symptom quality versus quantity in judging prognosis: using NESARC predictive validators to locate uncomplicated major depression on the number-of-symptoms severity continuum. *J Affect Disord* 2017;208:325-9.
55. World Health Organization. International classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 2016.
56. Hiller W, Dichtl G, Hecht H et al. Evaluating the new ICD-10 categories of depressive episode and recurrent depressive disorder. *J Affect Disord* 1994;31:49-60.
57. Montgomery S. Are the ICD-10 or DSM-5 diagnostic systems able to define those who will benefit from treatment for depression? *CNS Spectr* 2016;21:283-8.
58. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
59. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
60. Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res* 2007;41:189-206.
61. Sonawalla SB, Fava M. Severe depression: is there a best approach? *CNS Drugs* 2001;15:765-76.
62. Williams JB, Kobak KA, Bech P et al. The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:120-9.
63. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Sengoz A et al. A brief self-report depression measure assessing mood state and social impairment. *J Affect Disord* 1994;30:133-42.
64. Pilkonis PA, Choi SW, Reise SP et al. Item banks for measuring emotional distress from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): depression, anxiety, and anger. *Assessment* 2011;18:263-83.
65. Balsamo M, Giampaglia G, Saggino A. Building a new Rasch-based self-report inventory of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:153-65.
66. Vaccarino AL, Evans KR, Kalali AH et al. The Depression Inventory Development Workgroup: a collaborative, empirically driven initiative

- to develop a new assessment tool for major depressive disorder. *Innov Clin Neurosci* 2016;13:20-31.
67. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M et al. Which factors influence psychiatrists' selection of an antidepressant? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285-9.
 68. Cheung HN, Power MJ. The development of a new multidimensional depression assessment scale: preliminary results. *Clin Psychol Psychother* 2012;19:170-8.
 69. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P et al. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:144-9.
 70. Santor D, Coyne J. Examining symptom expression as a function of symptom severity: item performance on the Hamilton Rating Scale for Depression. *Psychol Assess* 2001;13:127-39.
 71. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Int Med* 2001;16:606-13.
 72. Downey L, Hayduk LA, Curtis JR et al. Measuring depression-severity in critically ill patients' families with the Patient Health Questionnaire (PHQ): tests for unidimensionality and longitudinal measurement invariance, with implications for CONSORT. *J Pain Sympt Manage* 2016;51:938-46.
 73. Fischer HF, Tritt K, Klapp BF et al. How to compare scores from different depression scales: equating the Patient Health Questionnaire (PHQ) and the ICD-10-Symptom Rating (ISR) using item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:203-14.
 74. Adler M, Hetta J, Isacson G et al. An item response theory evaluation of three depression assessment instruments in a clinical sample. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:84.
 75. Barthel D, Barkmann C, Ehrhardt S et al. Screening for depression in pregnant women from Cote d'Ivoire and Ghana: psychometric properties of the Patient Health Questionnaire-9. *J Affect Disord* 2015;187:232-40.
 76. Pedersen SS, Mathiasen K, Christensen KB et al. Psychometric analysis of the Patient Health Questionnaire in Danish patients with an implantable cardioverter defibrillator (The DEFIB-WOMEN study). *J Psychosom Res* 2016;90:105-12.
 77. Umegaki Y, Todo N. Psychometric properties of the Japanese CES-D, SDS, and PHQ-9 depression scales in university students. *Psychol Assess* 2017;29:354-9.
 78. Zhong Q, Gelaye B, Fann JR et al. Cross-cultural validity of the Spanish version of PHQ-9 among pregnant Peruvian women: a Rasch item response theory analysis. *J Affect Disord* 2014;158:148-53.
 79. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB et al. A clinically useful depression outcome scale. *Compr Psychiatry* 2008;49:131-40.
 80. Zimmerman M, Galione J, Attiullah N et al. Depressed patients perspectives of two measures of outcome: the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) and the Remission from Depression Questionnaire (RDQ). *Ann Clin Psychiatry* 2011;23:208-12.
 81. Bentley KH, Gallagher MW, Carl JR et al. Development and validation of the Overall Depression Severity and Impairment Scale. *Psychol Assess* 2014;26:815-30.
 82. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR et al. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004;161:2163-77.
 83. Zimmerman M, Posternak M, Chelminski I. Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:105-10.
 84. Tiplady B. A self-rating scale for depression designed to be sensitive to change. *Neuropharmacology* 1980;19:1211-2.
 85. Rush A, Trivedi M, Ibrahim H et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
 86. Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V et al. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003;33:351-6.
 87. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS). *Psychol Med* 1996;26:477-86.
 88. Moller HJ. Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(Suppl. 2):13-20.
 89. DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 1999;156:1007-13.
 90. Gibbons R, Hur K, Brown C et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.
 91. Elkin I, Gibbons R, Shea M et al. Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:841-7.
 92. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-8.
 93. Rush AJ, First MB, Blacker D. *Handbook of psychiatric measures*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2008.
 94. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
 95. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
 96. Dunner D, Lipschitz A, Pitts C et al. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clin Ther* 2005;27:1901-11.
 97. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(Suppl. 1):19S-28S.
 98. Montgomery S, Ferguson J, Schwartz G. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:45-50.
 99. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:329-39.
 100. Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH et al. Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *Int J Clin Pract* 2007;61:1337-48.
 101. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel C et al. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005;19:137-46.
 102. Hirschfeld R. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:326-35.
 103. Montgomery S, Lecrubier Y. Is severe depression a separate indication? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:259-64.
 104. Schatzberg AF. Antidepressant effectiveness in severe depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl. 4):14-21.
 105. Endicott J, Cohen J, Nee J et al. Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:98-103.
 106. Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ et al. A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry* 1982;141:45-9.
 107. Cameron IM, Cardy A, Crawford JR et al. Measuring depression severity in general practice: discriminatory performance of the PHQ-9, HADS-D, and BDI-II. *Br J Gen Pract* 2011;61:e419-26.
 108. Zimmerman M, Martinez JH, Young D et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-8.
 109. Zigmund AS, Snaith RP. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
 110. Cameron IM, Crawford JR, Lawton K et al. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *Br J Gen Pract* 2008;58:32-6.
 111. Hansson M, Chotai J, Nordstrom A et al. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract* 2009;59: e283-8.
 112. Reddy P, Philpot B, Ford D et al. Identification of depression in diabetes: the efficacy of PHQ-9 and HADS-D. *Br J Gen Pract* 2010;60:e239-45.
 113. Beck A, Steer R, Brown G. *The Beck Depression Inventory*, 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.
 114. Zimmerman M, Martinez J, Friedman M et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 2012;73:1287-91.
 115. Ruscio J, Zimmerman M, McGlinchey JB et al. Diagnosing major depressive disorder XI: a taxometric investigation of the structure underlying DSM-IV symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:10-9.

116. van der Lem R, van der Wee NJ, van Veen T et al. The generalizability of antidepressant efficacy trials to routine psychiatric out-patient practice. *Psychol Med* 2011;41:1353-63.
117. Bielski RJ, Friedel RO. Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1479-89.
118. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC et al. Severity of depression predicts remission rates using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry* 2015;6:114.
119. Jones NP, Siegle GJ, Thase ME. Effects of rumination and initial severity on remission to cognitive therapy for depression. *Cogn Ther Res* 2008;32:591-604.
120. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
121. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2013;346:f540.
122. Sugawara Y, Higuchi H, Yoshida K et al. Response rate obtained using milnacipran depending on the severity of depression in the treatment of major depressive patients. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:6-9.
123. Friedman ES, Davis LL, Zisook S et al. Baseline depression severity as a predictor of single and combination antidepressant treatment outcome: results from the CO-MED trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:183-99.
124. Kennedy S, Andersen H, Lam R. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine SR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
125. Angst J, Amrein R, Stahl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:16S-23S.
126. Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ et al. Severity of depression and response to antidepressants: GENPOD randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;200:130-6.
127. Kilts CD, Wade AG, Andersen HF et al. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. *Exp Opin Pharmacother* 2009;10:927-36.
128. Khan A, Sambunaris A, Edwards J et al. Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:86-92.
129. Mosca D, Zhang M, Prieto R et al. Efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in major depressive disorder patients by age group and severity of depression at baseline. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:182-92.
130. Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD et al. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:668-80.
131. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: individual-participant data metaanalysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry* 2017;210:190-6.
132. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L et al. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:425-31.
133. Henkel V, Seemuller F, Obermeier M et al. Relationship between baseline severity of depression and antidepressant treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:27-32.
134. Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL et al. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998;59:669-75.
135. Madhoo M, Levine SZ. Initial severity effects on residual symptoms in response and remission: a STAR*D study during and after failed citalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:450-3.
136. Souery D, Oswald P, Massat I et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-70.
137. Brown C, Schulberg HC, Prigerson HG. Factors associated with symptomatic improvement and recovery from major depression in primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2000;22:242-50.
138. Enns MW, Cox BJ. Psychosocial and clinical predictors of symptom persistence vs. remission in major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2005;50:769-77.
139. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP et al. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:519-26.
140. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
141. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS et al. Initial depression severity and response to antidepressants vs. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427-8.
142. Elkin I, Shea M, Watkins J et al. NIMH treatment of depression collaborative research program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
143. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P et al. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
144. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
145. Links PS, Eynan R. The relationship between personality disorders and Axis I psychopathology: deconstructing comorbidity. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:529-54.
146. Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW et al. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;62:553-64.
147. Bateman AW, Fonagy P. The effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder – a randomised controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
148. National Collaborating Centre for Mental Health. *Borderline personality disorder: recognition and management*. London: Department of Health, 2009.
149. Blum N, St John D, Pfohl B et al. Systems Training for Emotional Predictability and Problem Solving (STEPPS) for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial and 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2008;165:468-78.
150. Zanarini MC, Yong L, Frankenburg FR et al. Severity of childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:381-7.
151. Giesen-Bloo JH, Wouters LM, Schouten E et al. The borderline personality disorder severity index-IV: psychometric evaluation and dimensional structure. *Pers Ind Diff* 2010;49:136-41.
152. Yang M, Coid J, Tyrer P. Personality pathology recorded by severity: national survey. *Br J Psychiatry* 2010;197:193-9.
153. Tyrer P, Alexander MS, Cicchetti D et al. Reliability of a schedule for rating personality disorders. *Br J Psychiatry* 1979;135:168-74.
154. Dolan B, Evans C, Norton K. Multiple axis-II diagnoses of personality disorder. *Br J Psychiatry* 1995;166:107-12.
155. Oldham JM, Skodol AE, Kellman HD et al. Diagnosis of DSM-III-R personality disorders by two structured interviews: patterns of comorbidity. *Am J Psychiatry* 1992;149:213-20.
156. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I et al. Does the diagnosis of multiple Axis II disorders have clinical significance? *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:195-201.
157. Tyrer P, Johnson T. Establishing the severity of personality disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:1593-7.
158. Asnaani A, Chelminski I, Young D et al. Heterogeneity of borderline personality disorder: do the number of criteria met make a difference? *J Pers Disord* 2007;21:615-25.
159. Kernberg OF, Caligor E. A psychoanalytic theory of personality disorders. In: Clarkin JF, Lenzenweger MF (eds). *Major theories of personality disorder*. New York: Guilford, 2005:114-56.
160. Paris J. Dimensional diagnosis and the DSM-5. *J Clin Psychiatry* 2005;72:1340.
161. Moran P. Dangerous severe personality disorder – bad tidings from the UK. *Int J Soc Psychiatry* 2001;48:6-10.
162. Maden A, Tyrer P. Dangerous and severe personality disorders: a new personality concept from the United Kingdom. *J Pers Disord* 2003;17:489-96.
163. Tyrer P, Cooper S, Rutter D et al. The assessment of dangerous and severe personality disorder: lessons from a randomised controlled trial linked to qualitative analysis. *Forensic Psychol Psychiatry* 2009;20:132-46.

164. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R. Specific personality traits and general personality dysfunction as predictors of the presence and severity of personality disorders in a clinical sample. *J Pers Assess* 2014;96:410-6.
165. Crawford MJ, Koldobsky N, Mulder R et al. Classifying personality disorder according to severity. *J Pers Disord* 2011;25:321-30.
166. Livesley WJ. Practical management of personality disorders. New York: Guilford, 2003.
167. Widiger TA, Costa PT, McCrae RR. A proposal for Axis II: diagnosing personality disorders using the five factor model. In: Costa PT, Widiger TA (eds). *Personality disorders and the five factor model of personality*. Washington: American Psychological Association, 2002:431-52.
168. Widiger TA, Mullins-Sweatt SN. Five-factor model of personality disorder: a proposal for DSM-V. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:197-220.
169. Widiger TA, Trull TJ. Plate tectonics in the classification of personality disorder: shifting to a dimensional model. *Am Psychol* 2007;62:71-83.
170. Livesley W, Schroeder M, Jackson D et al. Categorical distinctions in the study of personality disorder: implications for classification. *J Abnorm Psychol* 1994;103:6-17.
171. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Both L et al. Measuring disordered personality functioning: to love and to work revisited. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:230-9.
172. Trull TJ. Dimensional models of personality disorder: coverage and cutoffs. *J Pers Disord* 2005;19:262-82.
173. Verheul R, Andrea H, Berghout CC et al. Severity Indices of Personality Problems (SIPP-118): development, factor structure, reliability, and validity. *Psychol Assess* 2008;20:23-34.
174. Livesley WJ. Suggestions for a framework for an empirically based classification of personality disorder. *Can J Psychiatry* 1998;43:137-47.
175. Ro E, Clark LA. Interrelations between psychosocial functioning and adaptive- and maladaptive-range personality traits. *J Abnorm Psychol* 2013;122:822-35.
176. 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.
177. Gunderson J, Zanarini MC. Commentary: deceptively simple – or radical shift? *Pers Ment Health* 2011;5:260-2.
178. Kelly BD, Nur UA, Tyrer P et al. Impact of severity of personality disorder on the outcome of depression. *Eur Psychiatry* 2009;24:322-6.
179. Livesley WJ. *General Assessment of Personality Disorder (GAPD)*. Vancouver: University of British Columbia, 2006.
180. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R. Core features of personality disorder: differentiating general personality dysfunctioning from personality traits. *J Pers Disord* 2012;26:704-16.
181. Berghuis H, Kamphuis JH, Verheul R et al. The General Assessment of Personality Disorder (GAPD) as an instrument for assessing the core features of personality disorders. *Clin Psychol Psychother* 2013;20:544-57.
182. Arntz A, van den Hoorn M, Cornelis J et al. Reliability and validity of the borderline personality disorder severity index. *J Pers Disord* 2003;17:45-59.
183. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF et al. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007;164:922-8.
184. Linehan MM, Comtois KA, Murray AM et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs. therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:757-66.
185. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA et al. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-42.
186. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768-74.
187. Doering S, Horz S, Rentrop M et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;196:389-95.
188. McMMain SF, Links PS, Gnam WH et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1365-74.
189. Diamond D, Yeomans FE, Stern B et al. Transference focused psychotherapy for patients with comorbid narcissistic and borderline personality disorder. *Psychoanal Inq* 2013;33:527-51.
190. Messina NP, Wish ED, Hoffman JA et al. Antisocial personality disorder and treatment outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2002;28:197-212.
191. 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.
192. Stanton K, Rozek DC, Stasik-O'Brien SM et al. A transdiagnostic approach to examining the incremental predictive power of emotion regulation and basic personality dimensions. *J Abnorm Psychol* 2016;125:960-75.
193. Zimmerman M. A review of 20 years of research on overdiagnosis and underdiagnosis in the Rhode Island Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services (MIDAS) project. *Can J Psychiatry* 2016;61:71-9.
194. Krueger RF, Finger MS. Using item response theory to understand comorbidity among anxiety and unipolar mood disorders. *Psychol Assess* 2001;13:140-51.
195. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
196. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:537-50.
197. 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.
198. Kotov R, Chang SW, Fochtmann LJ et al. Schizophrenia in the internalizing-externalizing framework: a third dimension? *Schizophr Bull* 2011;37:1168-78.
199. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
200. Gaebel W, Zasko H, Baumann AE. The relationship between mental illness severity and stigma. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113(Suppl. 429):41-5.
201. Grootenboer EM, Giltay EJ, van der Lem R et al. Reliability and validity of the Global Assessment of Functioning Scale in clinical outpatients with depressive disorders. *J Eval Clin Pract* 2012;18:502-7.
202. Bech P, Boyer P, Germain JM et al. HAM-D17 and HAM-D6 sensitivity to change in relation to desvenlafaxine dose and baseline depression severity in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:271-6.

DOI:10.1002/wps.20569

Цифровое фенотипирование: глобальный инструмент для психиатрии

Что, по мнению психиатров, работающих в 2050 г., станет называться «наиболее повлиявшим на психиатрию в первые два десятилетия XXI века»? Без сомнения, революция в генетике, которая дала нам новое представление о рисках психических заболеваний, и революция в нейронауках, которая дала нам новый взгляд на психические заболевания как циклические расстройства. Но, возможно, революция в области технологий и информатики окажется более значимой для всеобщего психического здоровья.

Если это звучит как гипербола, обратите внимание на два момента. Во-первых, за последнее десятилетие смартфоны стали почти повсеместно распространены. Существует более 3 млрд смартфонов с выходом в интернет, каждое устройство – с пропускной способностью как у суперкомпьютеров 1990-х годов¹. Во многих частях мира, где нет кредитных карт, телефоны стали основным способом ведения торговли. Во-вторых, широкополосный доступ к социальным сетям и поисковым платформам растет. В 2016 г. доступ к интернету имели 3,3 млрд человек, треть из которых находилась в Индии и Китае². Даже в районах, где нет доступа к чистой воде, владение смартфоном и быстрый доступ к информации стали приметами современности.

Смартфон и интернет могут решать конкретные проблемы, с которыми мы сталкиваемся в психиатрии, но их клиническое применение также вызывает новые этические проблемы.

Какие проблемы могут решить смартфоны? Отсутствие объективного измерения затрудняет диагностику и лечение в психиатрии. К примеру, наша оценка депрессии во многом зависит от самоотчетов, касающихся сна, аппетита и эмоционального состояния, хотя мы признаем, что люди с депрессией предвзяты в своих оценках. Смартфон предлагает нам объективный и экологичный источник измерения. Этот подход, который теперь называется цифровым фенотипированием, основан на датчиках (активности и локализации), голосе и речи (ощущения и просодии) и, возможно самое важное, во взаимодействии человека и компьютера³.

Взаимодействие человека и компьютера – это не то, что вы набираете, а то, как вы это вводите. Тонкие аспекты ввода и прокрутки, такие как латентность между пространством и символом или интервал между прокруткой и щелчком, являются на удивление хорошими суррогатными показателями для измерения когнитивных характеристик и аффективных состояний⁴. Если это кажется невероятным, вспомните, что многие наши нейропсихологические тесты, такие как тесты соединения цифр Рейтана или замена буквы/цифры в тексте, существенно не отличаются от психомоторных требований к работе со смартфоном. В некотором смысле, эти золотые стандарты тестов когнитивного контроля и обработки информации пытаются оценить, как мы работаем. В мире, в котором мы проводим такую большую часть нашей жизни в наших смартфонах, стало возможным оценить напрямую и непрерывно, как мы работаем, не используя единичные лабораторные измерения в один момент времени.

Многообещающее преимущество цифрового фенотипирования состоит в том, что это объективное измерение, происходящее в контексте переживаемого пациентом опыта, и пациент функционирует в своем мире, а не в нашей клинике. Симптомы молодой матери, которая борется с депрессией, в 3 часа утра отличаются от того, что она сообщает своему врачу на следующий день. Такое эколо-

гичное и непрерывное измерение затрагивает некоторые из центральных проблем нашей области. Мы знаем, что большинство людей с психическими заболеваниями не обращаются за помощью, а те, кто обращается, обычно приходят гораздо позже, чем могли бы. Возможно, что для людей с повышенным риском (например, женщины после родов или жертвы травмы) цифровое фенотипирование сможет сигнализировать о переходе от риска к необходимости лечения. Для людей, которым необходим уход, слишком часто мы не можем предотвратить рецидив. Для пациентов, которые проходят лечение, цифровое фенотипирование, возможно, станет «сигнализацией задымления», подающей ранний сигнал о рецидиве или выздоровлении?

Цифровое фенотипирование в качестве клинического инструмента все еще разрабатывается. По ранним результатам видно, что, хотя данные о деятельности и геолокации неспецифичны и загрязнены посторонним шумом, для некоторых людей изменения в активности могут быть ранним признаком мании или депрессии⁵. Речь и голос также могут подавать клинически значимые сигналы. Уже давно известно, что, когда люди эмоционально подавлены, они используют местоимения первого лица. Но, опять же, необходимо определить чувствительность и специфику этих результатов. Передача речевых и голосовых данных с датчиков и взаимодействие человека с компьютером могут обеспечить цифровой фенотип, который мог бы сделать для психиатрии то, что HgbA1c или холестерин в сыворотке сделали для других областей медицины, а именно – точность диагностики и результатов.

Возможности нового подхода к диагностике ставят перед нами этическую проблему. Когда измерение становится наблюдением? Становятся ли отслеживание геолокации и сбор речи слишком навязчивыми? Как пациенты могут доверять утверждениям о том, что данные цифрового фенотипирования будут защищены? Даже если пациенты согласятся, чтобы их смартфон мониторили, есть ли полная прозрачность и глубокое понимание того, какие данные будут собираться и как эти данные будут использоваться? Кто владеет данными? Один из наиболее информативных для психиатра сигналов телефона может находиться в «цифровом выхлопе», например в истории поиска или в сообщениях в социальных сетях. В этих сигналах могут проявляться суицидальные намерения или ранние признаки психоза. Переоценивает ли значение этой информации вторжение в частную жизнь, необходимое для ее получения? По этим вопросам ведутся активные дебаты, как и по поводу любой новой перспективной технологии. Для ясности подчеркнем, что цифровое фенотипирование по-прежнему является исследовательским проектом, опробованным на небольшом количестве волонтеров. Хотя исследователи надеются, что этот подход решит глобальные проблемы психического здоровья, решить научные и этические проблемы необходимо до того, как цифровое фенотипирование станет инструментом для диагностики здоровья населения. Некоторые из самых неприятных проблем могут иметь чисто технические решения. Например, взаимодействие между человеком и компьютером «без содержания». Этот подход собирает данные о том, как вы печатаете, а не то, что вы набираете, и, следовательно, может быть менее нарушающим границы, чем мониторинг геолокации или истории поиска. Инструменты, которые могут анализировать сигналы на телефоне, не отправляя данные в

облако, имеют преимущество, так как исходные данные остаются локальными и частными. Есть и другие подходы, которые позволяют пользователям контролировать свои собственные данные, например выключение Google. Возможно, они помогут справиться с ощущением «надзора».

Некоторые утверждают, что смартфон является скорее источником психических расстройств⁷. Поскольку телефоны захватывают наше внимание и устраняют нас от взаимодействия с реальным миром, это беспокойство становится все более актуальным, особенно в отношении молодых людей, которые являются наиболее интенсивными пользователями смартфонов. С другой стороны, смартфон может стать беспрецедентной возможностью измерить реальное функционирование и потенциально предлагать вмешательства «точно в срок».

Все новые технологии сталкиваются с этой дилеммой, есть две стороны медали – риски и выгоды. У цифрового фенотипирования сейчас наступает время, когда пациенты, их семьи, врачи и исследователи будут искать баланс между клинической ценностью и доверием общественности.

Телементальное здоровье: почему революция не наступила

Психическое заболевание часто недооценивается и поэтому не лечится. Эта проблема общественного здравоохранения возникает в том числе из-за нехватки специалистов, затрудненного доступа к лечению, стоимости, стигмы и различных проблем, связанных с диагностикой. Телементальное здоровье рекламируют как решение этой проблемы¹, обещая расширить доступ, повысить эффективность, снизить издержки и устранить стигму.

Тем не менее, несмотря на три десятилетия, во время которых продвигались исследования на нескольких технологических платформах (компьютеризированная терапия, интернет-передача видео или чата, мобильная терапия, «серьезные игры» и терапия виртуальной реальностью), широкое внедрение медико-санитарных вмешательств все еще ограничено. Происходит это из-за целого ряда проблем: современного состояния исследований; роста «коучинга»; темпов истощения; проблем безопасности; юридической неопределенности; недостаточного руководства со стороны профессиональных организаций; сравнений с играми и все еще сохраняющихся препятствий и стоимости инфраструктуры и технических ноу-хау.

Большинство телепсихиатрических исследований слишком малы и нерепрезентативны, и в них не проводился контроль лечения. Соответственно, широкие рекомендации в пользу внедрения ограничены. Расхождение между медленными темпами исследований (процесс финансирования закупок, разработка протокола, утверждение институционального совета, набор, тестирование, анализ данных, экспертная оценка и публикация), а также беспрепятственные темпы технологии также ограничивают ценность существующих исследований. К тому моменту, когда хорошо спроектированное исследование предоставляет данные, платформа может быть уже устаревшей или ставшей менее привлекательной, если появились более сложные альтернативы. Это может означать, что рекомендации, основанные на исследованиях, часто задерживают доступные предложения. Также это может означать, что рекламные обещания хорошо финансируемых компаний в области технологий здравоохранения могут существенно расходиться с фактическими данными, что приводит к серьезным последствиям².

Thomas R. Insel

Mindstrong Health, Palo Alto, CA, USA

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):276-277)

Библиография

1. Ericsson. <https://www.ericsson.com/en/news/2018/2/5.2-billion-mobile-broadband-subscriptions>
2. International Telecommunication Union. <https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Pages/stat/treemap.aspx>
3. Insel TR. JAMA 2017;318:1215-6.
4. Dagum P. npj Digital Medicine 2018;1:10.
5. Reinertsen E, Clifford GD. Physiol Meas 2018;39:05TR01.
6. Pennybaker JW, Mehl MR, Niederhoffer KG. Annu Rev Psychol 2003;54:547-77.
7. Twenge JM, Martin GN, Campbell WK. Emotion (in press).

DOI:10.1002/wps.20550

Как это ни парадоксально, рост «коучинга», возможно, также ограничил применение телементального здоровья. Многие исследования показали, что адекватная психотерапия может быть эффективна даже при небольшой поддержке подготовленного специалиста или вовсе без него³. Это отражает переход от интерпретирующего терапевта к следующему виду – стандартизированной модели когнитивно-поведенческой терапии (cognitive-behavioral therapy – СВТ).

Уменьшение зависимости от терапевтов радовало бы, если бы это демократизировало систему помощи. Однако одним из следствий может быть зависимость от «тренеров», которые не нуждаются в какой-либо специальной подготовке или лицензировании и которые оказывают поддержку при проведении прямого «лечения». В результате, можно обойтись без медиков: многие пациенты уже самодиагностируются через сервис «Доктор Google», и теперь они смогут самостоятельно лечиться с помощью телепсихиатрических средств, с помощью или без помощи «тренера». Это может привести к тому, что те, кто оказывает психиатрические услуги, будут рассматривать телепсихиатрию как потенциального конкурента, который стремится вытеснить их за счет менее подготовленных людей (или автономных платформ). Следовательно, они будут неохотно рекомендовать телепсихиатрические услуги.

Приверженность лечению представляет собой еще одну проблему, и исследования предполагают, что у телепсихиатрии будет более высокий уровень истощения по сравнению с традиционным лечением⁴. Так как отношения пациент–терапевт больше не будут являться краеугольным камнем лечения, отсутствие таких отношений (например, автономная компьютеризированная СВТ) или их ограниченность (например, онлайн-модули СВТ с минимальным контактом терапевта) может редуцировать «терапевтический альянс», снижая мотивацию к лечению. Сила онлайн-привычки, где «прекращение» отношений так же просто, как щелчок кнопки (например, «расфренживание» или «бан»), также может способствовать низкой приверженности услугам телепсихиатра и телепсихиатрии в целом.

Частые сообщения о взломах в якобы безопасных сетях ставят вопрос о возможности защиты цифровых платформ,

и это еще одна проблема для практики телепсихиатрии. В исследованиях в области телементального здравоохранения не были установлены приоритеты тестирования, ожидания и взгляды на безопасность. Тем не менее это ключевой детерминант внедрения практики как для пациентов, так и для специалистов. Простое шифрование платформы неэффективно, и сейчас обеспечение безопасности платформы – приоритетная задача, дизайн и научная привлекательность решения которой могут помочь убедить скептически настроенных пользователей.

Другой проблемой является запутанное правовое поле, в котором находится телепсихиатрическая практика. В зависимости от страны это может быть связано со сложной сетью федерального и регионального законодательства. Например, в США лечение должно соответствовать федеральным законам, которые предшествуют современным инструментам в области телемедицины (например, Закон о переносимости и подотчетности медицинского страхования от 1996 г.). В результате важные вопросы в практике телепсихиатрии остаются без ответа, например, позволяют ли такие распространенные инструменты, как FaceTime и Skype, соответствовать требованиям законодательства о технологиях здравоохранения. Кроме того, в США, где законы о лицензировании являются региональными, и считается, что они действуют в штате, в котором находится пациент, лечение, при котором взаимодействие происходит между людьми из разных штатов, сильно ограничено, что сводит на нет ключевое предложение телемедицины – обеспечить равный доступ к медицинской помощи.

Недостаток руководства ведущих профессиональных организаций также ограничил внедрение телепсихиатрии. Например, первые крупные инициативы в области телемедицины, разработанные Американской психиатрической ассоциацией и Американской психологической ассоциацией, относятся только к 2015 и 2011 гг. соответственно. Это способствовало разногласиям среди специалистов в вопросах «лучших практик», дистанционного управления чрезвычайными ситуациями, возмещения расходов, страхового покрытия, защиты от злоупотребления служебным положением, документации, проверки продукта и безопасности. Необходимо больше прямых указаний и гайдлайнов, если специалисты должны использовать перспективные новые методы лечения, которые влекут за собой повышенные риски.

Кроме того, некоторые инструменты для телемедицины не избегают автоматических сравнений с видеоиграми или другими онлайн-технологиями. Это особенно справедливо в области «серьезных игр», определяемых как видеоигры с

учебными или терапевтическими целями⁴ и терапия виртуальной реальности. Когда инвестиции в инфраструктуру могут быть велики, интервенциям, которые воспринимаются как развлекательные, но не обязательно терапевтические, необходимо будет доказывать свою эффективность.

В действительности, несмотря на то что инфраструктура значительно дешевле, например, цены на оборудование виртуальной реальности снижаются⁵, еще рано говорить о том, что она станет общедоступной. Сейчас это основное препятствие для широкого внедрения новых технологий; еще одно препятствие – знакомство с техническими новинками – уже не является основным из-за повышения технологической грамотности и все большего распространения моделей «подключи и играй», но все еще представляет собой проблему для определенных групп населения.

Неудовлетворенные потребности в заботе о психическом здоровье слишком велики, чтобы их можно было решать без использования технологических инноваций. Психиатрические службы могут сильно выиграть с помощью телемедицины, но некоторые препятствия приводят к тому, что революция в области телепсихиатрии с ее обещанными решениями еще не наступила. Необходимы согласованные усилия финансирующих агентств, исследователей, инженеров, органов общественного здравоохранения, профессиональных организаций и законодательных органов, если мы надеемся на реальное улучшение.

Elias Aboujaoude

Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

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

(World Psychiatry 2018;17(3):277-278)

Библиография

1. Aboujaoude E, Salame W, Naim L. World Psychiatry 2015;14:223-30.
2. Federal Trade Commission Bureau of Consumer Protection. Lumosity to pay \$2 million to settle FTC deceptive advertising charges for its “brain training” program. <https://www.ftc.gov/news-events/press-releases>
3. Aboujaoude E. J Obsessive Compuls Relat Disord 2017;14:65-70.
4. Djaouti D, Alvarez J, Jessel JP. In: Felicia P (ed). Handbook of research on improving learning and motivation through educational games: multidisciplinary approaches. Hershey: IGI Global, 2011:118-36.
5. Fink C. Behind those high end VR price cuts. www.forbes.com.

DOI:10.1002/wps.20551

Центр гравитации в мозге: как сеть пассивного режима работы мозга помогает понять самость

Самость (self) – неуловимое понятие. У нас есть интуитивное понимание того, к чему оно относится, но самость не поддается простому определению. Некоторое согласие есть в отношении того, что самость может быть в общих чертах разделена на то, что У. Джеймс называл «I» и «me»: «I» – личность, которая переживает опыт, и «me» – самость, расширенную в пространстве и во времени и воспринимаемую как объект¹. В это понятие входит самость как физический объект (тело) и как абстрактный объект с убеждениями и взглядами. Разделение самости, как у Джеймса, было предложено Дамасио (основное и автобиографическое «я»)² и Галлахером (минимальная и нарративная самость)³.

Философ Д. Деннетт определяет самость как «центр нарративной гравитации»⁴. Это определение включает в себя идею самости как центра переживания опыта и самости, которая обретается в непрерывном нарративе. Используя центр гравитации как метафору для самости, Деннетт хотел подчеркнуть, что это – как и самость – абстракция с нефизическими свойствами. Центр гравитации – это лишь концепция, полезная для предсказания характеристик объекта (в какой момент он опрокинется?). Так же надо смотреть и на самость: как на полезную абстракцию, с существованием которой мы все можем согласиться, но которая не может быть с точностью определена в физических терминах.

Деннетт говорит, что «это категориальная ошибка – искать самость в мозге» и что он не может вообразить момент, когда мы скажем: «Вот она, эта клетка, прямо в центре гиппокампа (или где-нибудь в другом месте) – это и есть самость!»⁴. В некотором смысле он прав: мы не можем указать расположение самости в определенной области мозга. Но современные техники нейровизуализации показывают, что аспекты самости связаны с динамически координируемой активностью масштабной сети в мозге. Имеется в виду сеть пассивного режима работы мозга (DMN).

DMN состоит в первую очередь из медиальной префронтальной коры (MPFC) и коры задней части поясной извилины (PCC), расположенных вдоль средней линии мозга вместе с нижними теменными и медиальными височными областями. Эта сеть была обнаружена в ходе исследований по радионуклидной визуализации, когда было отмечено области, систематически показывавшие снижение уровня активности при выполнении участниками различных целенаправленных задач⁵. Эти области были обозначены как области «пассивного режима», потому что, как было решено, характер их активности соответствует активности мозга при отсутствии каких-либо определенных задач⁶. Эта гипотеза нашла подтверждение в других наблюдениях, включая исследование функциональной активности DMN в состоянии покоя.

Идея о том, что DMN лежит в основе процессов, связанных с самостью, была продемонстрирована экспериментами и исследованиями, в которых у участников было ослаблено самоосознание (например, при засыпании или под наркозом). Перекрывающиеся области DMN, как правило, активируются задачами, требующими саморефлексии, с разными схемами активации, в зависимости от компонентов задачи.

Передний отдел DMN – в особенности дорсальная область MPFC – сильнее активируется самонаправленными мыслями: например, требующей усилий оценкой своих качеств или размышлениями о себе в контексте прошлого и будущего времени. Задний отдел DMN, в свою очередь, значительно активируется в пассивном состоянии покоя. Здесь интегрируются пространственные и interoцептивные репрезентации тела вместе с низкоуровневым наблюдением за собственным окружением.

В последнее время мы, изучая, как MPFC и PCC совместно действуют в процессе самореференции, показали, что PCC координирует производство релевантных само-репрезентаций, в то время как MPFC отбирает и направляет репрезентации в сознание⁷.

Визуализационные «коннектомные» подходы, раскрывающие в динамической, охватывающей весь мозг перспективе, какие области мозга взаимодействуют друг с другом, показывают, что MPFC и PCC обладают высочайшей степенью связности, выполняя функцию «хаба» мозговой сетевой организации⁸. Эти области действуют на пересечении масштабных сетей, где они интегрируют информацию из разнообразных источников, включая источники, относящиеся к самости, такие как автобиографическая память и interoцептивные процессы. Данные, полученные в ходе исследований коннектомом, говорят о том, что DMN обладает уникальной возможностью интегрировать информационные процессы, протекающие в мозге, благодаря чему она способствует производству связанной с самостью ментальной активности высшего порядка.

Мозговые сети должны оказывать воздействие на моторную активность, чтобы влиять на поведение. MPFC имеет

много связей с гипоталамусом и контрольными центрами среднего мозга и в силу этого воздействует на аффективные, висцеральные и поведенческие реакции на события⁹. Гипоталамус управляет желанием драться, спасаться, есть и размножаться (знаменитые «четыре F»: fight, flight, feed, fornicate), а также влияет на сон, уровень энергии и другие нейроэндокринные процессы. Посредством этих систем DMN влияет на состояние тела и на то, как оно репрезентируется внутренними процессами, которые, по нашему предположению, динамически реинтегрируются DMN с саморепрезентациями высшего порядка. DMN, таким образом, координирует чувство самости, охватывающее когнитивные абстракции о самости, с осознанием состояния своего тела здесь и сейчас.

Центр гравитации – метафора, придуманная Деннеттом для понимания самости, полезной абстракции, которую мы не можем определить в терминах, описывающих физические характеристики. Мы предлагаем расширить эту метафору для иллюстрации роли DMN.

Центр гравитации – это динамическое свойство сложных двигающихся объектов, вроде человеческого тела. Оно состоит из суммы переменных, описывающих массу, форму, скорость, ротацию взаимодействующих элементов объекта и перемещения в пространстве в результате движения. Например, при перемещении на двух ногах центр гравитации выдвигается вперед во время движения и должен постоянно корректироваться таким образом, чтобы наши тела оставались вертикальными на неровной поверхности.

В таком ключе мы можем понять роль пассивного режима работы мозга – это динамическое явление, суммирующее активность и взаимодействие других масштабных систем в мозге. Действие DMN координирует сетевую интеграцию для того, чтобы определять реакцию тела на события, тем самым поддерживая гибкость и адаптивность поведения в сложной окружающей среде. Именно благодаря этому действию, создающему «центр нарративной гравитации», появляется наше чувство самости.

Christopher G. Davey^{1,2}, Ben J. Harrison³

¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, VIC, Australia; ²Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ³Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia

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

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

(World Psychiatry 2018;17(3):278-279)

Библиография

1. James W. The principles of psychology. New York: Holt & Co., 1890.
2. Damasio A. Self comes to mind: constructing the conscious brain. New York: Pantheon, 2010.
3. Gallagher S. Trends Cogn Sci 2000;4:14-21.
4. Dennett D. In: Kessel F, Cole P, Johnson D (eds). Self and consciousness: multiple perspectives. Hillsdale: Erlbaum, 1992.
5. Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL et al. J Cogn Neurosci 1997;9:648-63.
6. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:676-82.
7. Davey CG, Pujol J, Harrison BJ. Neuroimage 2016;132:390-7.
8. van den Heuvel MP, Sporns O. J Neurosci 2011;31:15775-86.
9. Price JL, Drevets WC. Trends Cogn Sci 2012;16:61-71.

DOI:10.1002/wps.20553

Почему незаурядные навыки и особые таланты связаны с аутизмом?

Людей с расстройствами аутистического спектра в фильмах, на телевидении и в литературе часто представляют как обладателей особых или «незаурядных» навыков: маленький ребенок, способный взломать продвинутые коды, взрослый с поразительной памятью, музыкант, который может подобрать на слух впервые услышанную мелодию. Являются ли такие описания реалистичными или полезными?

Особые способности действительно чаще встречаются у людей с аутизмом, чем в других группах, причем данные одного исследования¹ говорят, что каждый третий взрослый с аутизмом демонстрировал высокие способности в одной или нескольких областях, согласно отчетам родителей и психометрическим тестам. Некоторые документально подтвержденные способности являются такими же поразительными, как описанные в литературе, например способность широко известного художника S. Wiltshire нарисовать панораму Токио в мельчайших подробностях по памяти после одного двадцатиминутного полета на вертолете над городом.

Особые навыки обычно попадают в узкий диапазон областей. Недавнее исследование² показало, что больше 70% детей и взрослых с аутистическими расстройствами имеют особую изолированную мнестическую способность (52% выборки), зрительно-пространственные способности (32%), вычислительные, изобразительные или музыкальные навыки (около 17% для каждой области).

Родителей, по понятным причинам, часто раздражает акцентирование СМИ незаурядных способностей их детей: «Когда соседи спрашивают меня, какой особый талант у моего ребенка, я отвечаю им, что талант состоит в том, что у него случается нервный срыв в магазине, потому что мигает флюоресцентная лампочка», – рассказывала мне одна мать. С другой стороны, выявление и поощрение особых интересов и способностей может поднять самооценку, дать возможности для взаимодействия, а также предоставить варианты трудоустройства людей с расстройствами аутистического спектра.

Какую информацию об аутизме может нам дать изучение особых способностей, и что их повышенная частота может нам сказать о природе выдающихся талантов, если брать шире? Мой первый опыт исследования аутизма был посвящен исследованию мнестических способностей у мнемонистов под руководством N. O'Connor и B. Hermelin, первопроходцев когнитивных исследований в области аутизма, которые первыми показали, что ни один ребенок не является необучаемым и непригодным для тестирования. Их студентка и коллега U. Frith продолжила эту традицию, показывая, что можно узнать об аутизме больше, если изучать достоинства, а не недостатки. Ее теория «слабых центральных связей» («weak central coherence») была основана на демонстрации высокой способности вычленять мелкие отличия, наподобие собирания пазлов, при аутизме. Такой «наметанный глаз» – склонность к локальной, а не к глобальной обработке данных – может быть важным пусковым двигателем таланта.

В исследовании³ с участием более 6000 восьмилетних близнецов таланты в музыке, математике, искусстве или памяти, по отчетам родителей, имели положительную связь с аутистическими чертами, и особенно – с устойчивыми интересами и повторяющимися действиями. Сообщалось, что дети, имеющие особые таланты, демонстрируют

больше аутистических черт, в частности, способности замечать и запоминать детали, которые обычно пропускаются. Близнецовый метод (сравнение двойных перекрестных близнецовых корреляций) дал данные о значительном совпадении генетических эффектов на эти две переменные: значительная часть генетического влияния на таланты также влияла на индивидуальные различия в аутистических чертах, таких как ригидность/повторение и внимание к деталям.

То, что, грубо говоря, гены «для» таланта совпадают с генами «для» аутизма, соответствует последним данным, свидетельствующим, что общие аллели, связанные с аутизмом, подверглись позитивной селекции в течение эволюции человека и коррелируют с детской одаренностью и уровнем образования в общей популяции⁴.

В основе аутистических музыкального и художественного талантов может лежать способ обработки информации, ориентированный на детали. Все музыкальные саванты, исследованные на сегодняшний день, продемонстрировали абсолютный слух, но аутичные дети, даже без музыкального образования или грамотности, были способны гораздо лучше удерживать в уме в течение дней и недель точную информацию о тональности, чем нейротипичные дети (дети без аутистического черта). В то время как при обычном развитии дети переходят от фокусировки на одной ноте к тональности (которая может быть узнана с разных записей), при аутизме сохраняется способность поддерживать точные представления. Один мегаталантливый человек с аутизмом мог не только назвать музыкальный тон, но и определить тональность говоримых слов и окружающих звуков⁵.

Многие аутичные художники обладают красивым детализованным стилем, а некоторые рисуют, последовательно переходя от одной небольшой детали к соседней, вместо того чтобы сначала набросать общий контур. Внимание к мелочам и относительное предпочтение локальной, а не глобальной обработки информации характерны для аутизма, но, конечно, они могут наблюдаться и у нейротипичных людей. Кажется, что разные когнитивные аспекты аутизма «разделяются», что указывает на различные лежащие в их основе генетические и нервные механизмы. Это может значить, что высоко одаренные люди могут иметь общие с большими аутизмом когнитивные стили, но не иметь таких же социально-коммуникативных трудностей.

Внимание к деталям является частью когнитивного фенотипа аутизма, но оно не объясняет абсолютно все. Аутистические социальные и коммуникативные трудности, возможно, происходят из-за нарушенной «теории разума»: в то время как нейротипичные дети произвольно и бессознательно истолковывают поведение других детей как обоснование незримых психических состояний («она смотрит на шкафчик, потому что она хочет что-то, что, по ее мнению, находится там»), аутичные дети и взрослые не делают этого автоматически. Для них «чтение мыслей» – трудный, изнурительный сознательный расчет – так же, как деление в столбик чисел большого порядка для нейротипиков. Отсутствие интуиции и даже необходимой «ментализации» при аутизме может также способствовать талантам. Люди с аутизмом меньше подвержены «стадному мышлению» и способны в большей мере смотреть на вещи под собственным углом. Безусловно, имеются новые данные, свидетельствующие об увеличенном объеме восприя-

тия (как зрительного, так и слухового) при аутизме, которые предоставляют новый путь для понимания и исследования талантов и возможные взаимосвязи с сенсорной гиперчувствительностью, рассеянностью и антипатией⁶.

Помимо внимания к деталям и снижения ментализации, аутизм также характеризуется нарушением исполнительских функций, что становится очень заметно при необходимости справиться с изменениями и чем-то новым. Аутистичное «требование постоянства» может отражать нарушение переднелобных исполнительских функций, таких как планирование, наблюдение, лабильность мышления и торможение типовых реакций. Может ли нарушение исполнительских функций способствовать талантам при аутизме? Повторение определенно не является врагом для креативности, как видно по кувшинкам и стогам сена Моне. Более того, исследования лобно-височной деменции предоставили противоречивые данные о реализации таланта с уменьшением функций лобных долей⁷. Эта идея была наиболее исследована А. Snyder, который заявил о реализации незаурядных способностей (улучшение рисования, устного счета) у здоровых взрослых, индуцируя временное нарушение функций в левой передней височной доле с помощью транскраниальной магнитной стимуляции⁸. Пока такие смелые попытки не были повторены, но имеется значительная заинтересованность в положительных аспектах снижения когнитивного контроля креативности⁹.

Растущее количество генетических данных подтверждает дименсиональный взгляд на аутизм, учитывая одинаковые генетические влияния при диагностированном аутизме и при аутистических чертах в общей популяции¹⁰. Дальней-

шие исследования особых навыков и талантов при аутизме, как мы видим, дают перспективу найти пути преумножения талантов у тех, кто не страдает аутизмом, а также дать новые знания, чтобы помочь распознать, понять и реализовать «прекрасную инаковость аутистического ума».

Francesca Happé

Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

(World Psychiatry 2018;17(3):280-281)

Библиография

1. Howlin P, Goode S, Hutton J et al. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1359-67.
2. Meilleur AAS, Jelenic P, Motttron L. J Autism Dev Disord 2015;45:1354-67.
3. Happé F, Vital P. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1369-75.
4. Polimanti R, Gelernter J. PLoS Genet 2017;13:e1006618.
5. Heaton P, Davis RE, Happé F. Neuropsychologia 2008;46:2095-8.
6. Remington A, Fairnie J. Cognition 2017;166:459-65.
7. Miller BL, Hou CE. Arch Neurol 2004;61:842-4.
8. Snyder A. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;364:1399-405.
9. Amer T, Campbell KL, Hasher L. Trends Cogn Sci 2016;20:905-15.
10. Colvert E, Tick B, McEwen F et al. JAMA Psychiatry 2015;72:415-23.

DOI:10.1002/wps.20552

Прогресс в достижении количественной классификации психопатологии

Robert F. Krueger¹, Roman Kotov², David Watson³, Miriam K. Forbes⁴, Nicholas R. Eaton⁵, Camilo J. Ruggero⁶, Leonard J. Simms⁷, Thomas A. Widiger⁸, Thomas M. Achenbach⁹, Bo Bach¹⁰, R. Michael Bagby¹¹, Marina A. Bornovalova¹², William T. Carpenter¹³, Michael Chmielewski¹⁴, David C. Cicero¹⁵, Lee Anna Clark³, Christopher Conway¹⁶, Barbara DeClercq¹⁷, Colin G. DeYoung¹, Anna R. Docherty¹⁸, Laura E. Drislane¹⁹, Michael B. First²⁰, Kelsie T. Forbush²¹, Michael Hallquist²², John D. Haltigan¹¹, Christopher J. Hopwood²³, Masha Y. Ivanova⁹, Katherine G. Jonas², Robert D. Latzman²⁴, Kristian E. Markon²⁵, Joshua D. Miller²⁶, Leslie C. Morey²⁷, Stephanie N. Mullins Sweatt²⁸, Johan Ormel²⁹, Praveetha Patalay³⁰, Christopher J. Patrick³¹, Aaron L. Pincus²², Darrel A. Regier³², Ulrich Reininghaus³³, Leslie A. Rescorla³⁴, Douglas B. Samuel³⁵, Martin Sellbom³⁶, Alexander J. Shackman³⁷, Andrew Skodol³⁸, Tim Slade³⁹, Susan C. South³⁵, Matthew Sunderland³⁹, Jennifer L. Tackett⁴⁰, Noah C. Venables¹, Irwin D. Waldman⁴¹, Monika A. Waszczuk², Mark H. Waugh⁴², Aidan G.C. Wright⁴³, David H. Zald⁴⁴, and Johannes Zimmermann⁴⁵

¹Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ²Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ³Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA; ⁴Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ⁵Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ⁶Department of Psychology, University of North Texas, Denton, TX, USA; ⁷Department of Psychology, University at Buffalo, State University of New York, New York, NY, USA; ⁸Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington, KY, USA; ⁹Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT, USA; ¹⁰Psychiatric Research Unit, Slagelse Psychiatric Hospital, Slagelse, Denmark; ¹¹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹²Department of Psychology, University of South Florida, Tampa, FL, USA; ¹³Department of Psychiatry, University of Maryland, Baltimore, MD, USA; ¹⁴Department of Psychology, Southern Methodist University, Dallas, TX, USA; ¹⁵Department of Psychology, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA; ¹⁶Department of Psychology, College of William and Mary, Williamsburg, VA, USA; ¹⁷Department of Developmental, Personality, and Social Psychology, Ghent University, Ghent, Belgium; ¹⁸Department of Psychiatry, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ¹⁹Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ²⁰Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; ²¹Department of Psychology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; ²²Department of Psychology, Pennsylvania State University, State College, PA, USA; ²³Department of Psychology, University of California at Davis, Davis, CA, USA; ²⁴Department of Psychology, Georgia State University, Atlanta, GA, USA; ²⁵Department of Psychology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA; ²⁶Department of Psychology, University of Georgia, Athens, GA, USA; ²⁷Department of Psychology, Texas A&M University, College Station, TX, USA; ²⁸Department of Psychology, Oklahoma State University, Stillwater, OK, USA; ²⁹Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ³⁰Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, Liverpool, UK; ³¹Department of Psychology, Florida State University, Tallahassee, FL, USA; ³²Department of Psychiatry, Uniformed Services University, Bethesda, MD, USA; ³³School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; ³⁴Department of Psychology, Bryn Mawr College, Bryn Mawr, PA, USA; ³⁵Department of Psychology, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; ³⁶Department of Psychology, University of Otago, Dunedin, New Zealand; ³⁷Department of Psychology, University of Maryland, College Park, MD, USA; ³⁸Department of Psychiatry, University of Arizona, Tucson, AZ, USA; ³⁹National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia; ⁴⁰Department of Psychology, Northwestern University, Evanston, IL, USA; ⁴¹Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁴²Oak Ridge National Laboratory, University of Tennessee, Oak Ridge, TN, USA; ⁴³Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁴⁴Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; ⁴⁵Psychologische Hochschule Berlin, Berlin, Germany

Перевод: Касьянов Е.Д. (Санкт-Петербург), Мамедова Г.Ш. (Москва)
Редакция: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Недостатки подходов к классификации психопатологии, основанных на экспертном консенсусе, породили новые попытки количественно классифицировать психопатологию. В этой статье мы рассматриваем прогресс в достижении количественной и эмпирической классификации психопатологии. Большой массив эмпирической литературы показывает, что психопатология является в большей степени размерной, нежели категориальной. Когда дискретность и континуальность психопатологии рассматривается как исследовательский вопрос, в противоположность решается вопрос традиции, однако доказательства ясно поддерживают гипотезу о непрерывности (континууме). Кроме того, большое количество тематической литературы показывает, что психопатологические измерения могут быть организованы в иерархии, начиная от очень широких измерений «уровня спектра» до конкретных и узких кластеров симптомов. Таким образом, количественный подход решает «проблему сопутствующей патологии» путем явного моделирования моделей совпадения признаков и симптомов в рамках детальной и разнообразной иерархии размерных понятий с явной клинической пользой. Действительно, обширные данные, относящиеся к размерной и иерархической структуре психопатологии, привели к формированию Консорциума Иерархической таксономии психопатологии (HiTOP). Это группа из 70 исследователей, которые вместе работают над изучением эмпирической классификации психопатологии. В этой статье мы описываем цели и текущие темы Консорциума HiTOP. Эти цели связаны с продолжением исследований эмпирической организации психопатологии; связи личности и психопатологии; полезности эмпирически обоснованных психопатологических конструкций как в научных исследованиях, так и на практике, а также разработки новых и всеобъемлющих моделей и соответствующих инструментов оценки психопатологических конструкций, полученных на основе эмпирического подхода.

Ключевые слова: психопатология, психическое расстройство, личность, нозология, классификация, размеры, клиническая полезность, иерархическая таксономия психопатологии, МКБ, DSM, RDoC.

(World Psychiatry 2018;17(3):282-293)

На протяжении всей истории психиатрических классификаций использовались два подхода к определению характера конкретных психопатологий¹. Первый из них можно назвать авторитетным: эксперты собираются под эгидой официальных органов и определяют классификационные рубрики посредством групповых обсуждений и связанных с ними политических процессов. Этот подход характеризует официальные нозологии, такие как DSM и МКБ. Он также часто характеризует официальные попытки повлиять на конструкции и концептуализации, которые определяют перспективы финансовых органов. Так, например, Исследовательские критерии доменов (Research Domain Criteria – RDoC) Национального института психического здоровья США включали определение конструкции, которые были сформированы и организованы группами экспертов².

Второй подход можно назвать эмпирическим. В этом подходе данные собираются по психопатологическим строительным блокам. Эти данные затем анализируются для решения конкретных исследовательских вопросов. Например, указывает ли какой-либо конкретный список симптомов на конкретную психопатологию, или, наоборот, эти симптомы указывают на несколько патологий? Этот подход иногда характеризуется как «снизу вверх», по сравнению с подходом официальных нозологий «сверху вниз». Это связано с тем, что эмпирический подход обычно начинается с базовых наблюдений и работает над их объединением в классификационные рубрики, а не с использования набора принятых рубрик для заполнения подробных характеристик этих рубрик.

Очевидно, что эти подходы хотя и различимы, но не являются полностью разделяемыми. Авторитетные подходы к классификации основывались на конкретных типах эмпиризма как на части их процесса истолкования, а эмпирический подход начинается с опыта, необходимого для сбора и оценки конкретных психопатологических строительных блоков (например, признаков и симптомов). Тем не менее очевидно, что авторитетные подходы имеют тенденцию взвешивать предполагаемый опыт, дисциплинарный подход и традицию.

Можно привести конкретный пример – создание DSM-5 было прежде всего психиатрической проблемой в силу дисциплинарного опыта большинства участников и характера органа, который обеспечивал создание и публикацию руководства (т. е. Американской психиатрической ассоциации). В рамках процесса создания DSM-5 были проведены полевые испытания для оценки надежности конкретных диагнозов психических расстройств. Интересно отметить, что в этих испытаниях был представлен широкий спектр оценок надежности, охватывающий доказательства слабой достоверности многих распространенных диагностических объектов, таких как депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство. Несмотря на сомнительную надежность, эти конструкты остаются сохраненными в DSM-5 и составляют официальные «диагностические критерии и коды» руководства в разделе II.

Из-за этих видов социально-политической динамики (например, утверждение существования конкретных психопатологических категорий *ex cathedra*, несмотря на сомнительные доказательства), авторитетные подходы стали предметом пристального внимания. Многие виды и источники наблюдений испытывают научное разочарование, которое сопровождало исследования по диагностическим категориям. Проще говоря, категории официальных нозологий не предоставили убедительных результатов в отношении этиологии и патофизиологии, вследствие чего эмпирический подход к классификации в настоящее время вызывает большой интерес как потенциальная альтернатива диагностике, допускаемой авторитетами и указами.

В настоящей статье мы суммируем некоторые ключевые виды доказательств, которые возникли из растущего количества литературных источников по эмпирическим подходам к психиатрической классификации. В частности, мы фокусируемся на: а) доказательствах, касающихся непрерывного и дискретного характера психопатологических конструкций; б) доказательствах иерархической организационной структуры психопатологических конструкций; в) доказательствах конкретных эмпирических обоснованных организационных рубрик.

В нашем обсуждении конкретных эмпирически обоснованных организационных рубрик мы фокусируемся на недавно созданном консорциуме, который организовал и катализировал эмпирические исследования психиатрической – Консорциуме Иерархической таксономии психиатрической (HiTOP). Когда мы обсуждаем работу этого консорциума, мы рассматриваем основные проблемы, которые стоят перед эмпирическим подходом к классификации, поскольку она продолжает развиваться. Эти проблемы соответствуют существующим рабочим группам в консорциуме, и, следовательно, мы используем основные темы этих рабочих групп для организации нашего обсуждения.

В частности, эти рабочие группы и наше обсуждение организованы вокруг: а) продолжения исследований по организации широкого спектра психиатрической; б) связи личности с психиатрической; в) полезности конструкций, полученных на основе эмпирического подхода (например, способность этих конструкций организовывать исследования по патофизиологии); г) трансляции эмпирических исследований в клиническую практику; е) разработки новых и всеобъемлющих моделей и соответствующих инструментов оценки для конструкций, полученных на основе эмпирического подхода.

КОНТИНУАЛЬНАЯ VS. ДИСКРЕТНАЯ ПРИРОДА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ

Возможно, самое фундаментальное различие между современными авторитетными психиатрическими нозологиями и эмпирическими исследованиями по классификации психиатрической относится к континуальной и дискретной природе диагностических конструкций. Благодаря традициям и предполагаемому авторитету, принятые нозологии утверждают, что психиатрические организованы в отдельные диагностические принадлежности. Напротив, эмпирический подход к классификации рассматривает дискретный или непрерывный характер психиатрической как вопрос исследования³. При рассмотрении исследовательского вопроса доказательства указывают на, как правило, континуальный характер психопатологических изменений.

Таксометрические данные

Таксометрические методы были описаны трудах П. Милля. Они оценивают возможность того, что набор симптомов (или других показателей психиатрической) описывает дискретную группу. Эти методы широко использовались, так что в настоящее время существует большой массив литературы по их применению. Эта литература была суммирована количественно Хасламом и соавт.⁵. Основываясь на выводах из 177 статей, охватывающих данные более чем о полумиллионе участников, было установлено, что психопатологические вариации являются континуальными, а не дискретными, т. е. для существования таксонов имеется мало доказательств.

Последующие таксометрические отчеты в различных областях также, как правило, свидетельствуют о наличии более весомых доказательств континуальности, а не дискретности. Например, недавние таксометрические исследо-

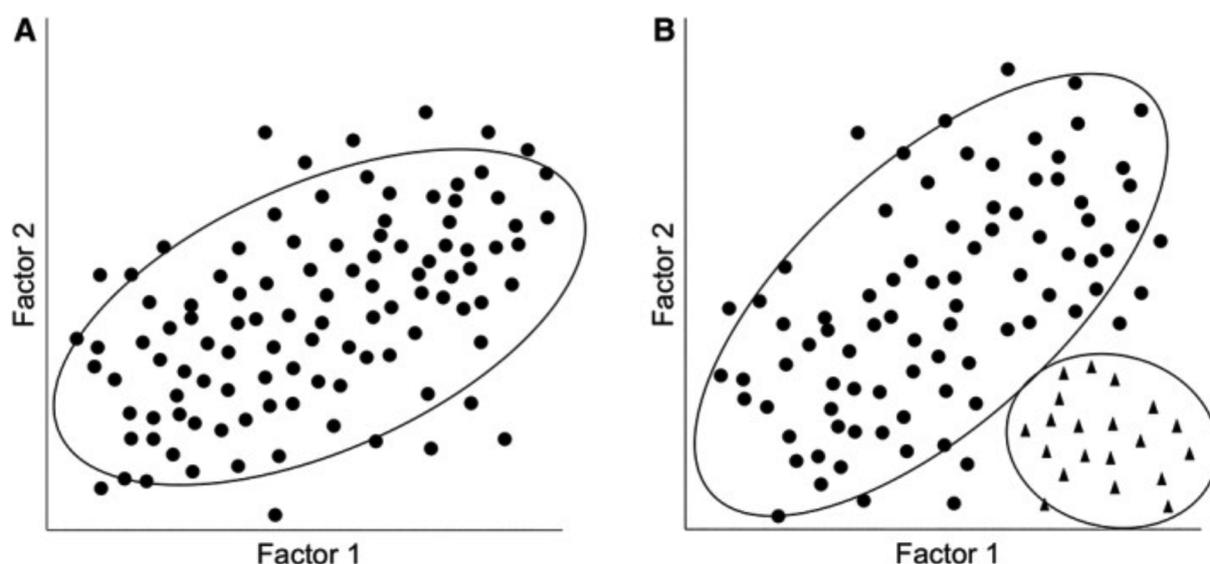


Рис. 1. Иллюстрация гипотетических данных, совместимых с полностью непрерывными и частично дискретными моделями психопатологической вариации. На графике А данные в виде точек обычно хорошо фиксируются в рамках одной группы, в которой фактор 1 и фактор 2 положительно коррелируют. На графике В представленные данные лучше описываются с помощью двух групп, в первой из которых фактор 1 и фактор 2 положительно коррелируют друг с другом (круги). Во второй же группе фактор 1 и фактор 2 коррелируют слабо отрицательно (треугольники).

вания доказали континуальность субклинической паранойи и параноидного бреда⁶, употребления подростками психоактивных веществ⁷ и депрессии среди молодежи⁸. Время от времени поступают также сообщения^{9, 10}, подтверждающие потенциальную дискретность, что подчеркивает важность постоянного обобщения количественной информации, содержащейся в данной литературе.

Психометрические исследования предполагаемых таксонов, такие как оценка стабильности с течением времени, имеют важное значение для установления их достоверности. Так, продольная стабильность предполагаемого отношения к определенному таксону тоже является ключевым средством оценки таксономической гипотезы, поскольку участие в таксонах психопатологии концептуализируется как стабильное свойство в течение умеренных временных интервалов (недель или месяцев). Например, Уоллер и Росс¹¹ сообщили о том, что патологическая диссоциация может быть таксономической. Watson¹² исследовал этот предполагаемый таксон и обнаружил, что участие в таксонах не было стабильным в течение двухмесячного интервала, тогда как непрерывные показатели диссоциации были весьма стабильными.

В целом, обширные данные свидетельствуют о том, что вероятность идентификации дискретных психопатологических групп эмпирически с помощью таксонометрии невелика. Напротив, таксономическая литература обычно указывает на континуальность психопатологической вариации, подчеркивая большую относительную полезность и эмпирическую точность непрерывности, а не дискретную концептуализацию психопатологии.

Основанные на модели доказательства

Таксонометрические методы в некоторой степени изначально эволюционировали за пределами основной статистической литературы. В более широкой литературе появились подходы, основанные на способности подгонять модели к необработанным данным по шаблонам симптомов и использовать всю обширную информацию в этих данных для решения непрерывных дискретных и гибридных расчетов психопатологических конструкций. Эти подходы часто называются *основанными на модели*, поскольку они базируются на формальных статистических моделях, которые

описывают форму распределения конструкций, лежащих в основе симптомов.

Как правило, прямое сравнение континуальных и дискретных моделей с помощью этих подходов показывает, что психопатологические конструкции имеют большую тенденцию быть континуальными, чем дискретными¹³⁻¹⁹. Тем не менее имеются также случайные предположения потенциально значимых разрывов, особенно в концептуализированных моделях, имеющих как континуальные, так и дискретные свойства²⁰⁻²².

Например, на рис. 1 показано двумерное распределение, аналогичное результатам, полученным Forbes и соавт.²⁰. На графике А показан образец, в котором два постоянных фактора умеренно коррелированы для всех участников (т. е. все участники взяты из одной основной популяции, средние результаты, которые Forbes и соавт. нашли для отношений между депрессией, тревогой и сексуальными дисфункциями для женщин). График В, напротив, показывает разрыв в данных, где возникают две группы: большая часть выборки имеет сильную положительную корреляцию между факторами, но небольшая подгруппа выборки имеет слабую отрицательную корреляцию (т. е. участники берутся из двух разных популяций, средние результатам Forbes и соавт., полученным для мужчин). Вообще разработка и сравнение моделей скрытой структуры остается интересной областью исследования, поскольку этот подход обеспечивает эмпирические данные непосредственного сравнения и потенциальной интеграции категориальных и континуальных концепций психопатологии^{23, 24}.

Однако, подобно ситуации с потенциальными таксонами, разрывы (отсутствие непрерывности, континуальности) должны отображать действительно дискретные особенности психопатологии (т. е. быть надежными и воспроизводимыми), чтобы иметь смысл. Рассмотрим, например, как эти требования были воспроизведены в проекте, о котором сообщают Eaton и соавт. В этом проекте кластерная модель была использована для выявления потенциальных дискретных групп расстройств личности. Этот подход хорошо работает во многих научных областях, когда есть реальные разрывы, которые необходимо обнаружить (например, распознавание символов, сегментация ткани, см.: <http://www.stat.washington.edu/mclust/>). Поэтому Eaton и

соавт. применяли этот подход к большому набору данных ($n=8690$), содержащему образцы из четырех различных популяций (клинические базы, колледжи, различные сообщества и участники военных действий). Потенциальные разрывы, наблюдаемые в каждом образце, не реплицировались по образцам. Напротив, размерная модель данных была легко реплицирована по выборкам. Авторы интерпретировали эти данные так, что особенности расстройств личности не определяли реплицируемые разрывы, а вместо этого представляли реплицируемые непрерывности.

В целом, усилия по выявлению потенциальных разрывов на основе данных являются важной попыткой, поскольку они продолжают подвергать размерные гипотезы рискованным и прямым тестам. Тем не менее, подобно тому, что было извлечено из десятилетий таксометрических исследований, большая часть существующих модельных доказательств указывает на размерную природу психопатологии.

Значения размерности (дизименсиональности)

Имеющиеся на сегодняшний день данные, вытекающие из многочисленных эмпирических подходов, как правило, указывают на преемственность психопатологических фенотипов. В результате современные эмпирические подходы часто концептуализируют психопатологические конструкции как размерные, что имеет ряд следствий. Например, подчеркивается, насколько категории официальных нозологий не синхронизированы с данными о размерной природе психопатологии. Это несоответствие хорошо известно и также очень осложняет ориентацию в социально-политической области, потому что очень много профессиональных усилий прочно переплетено с категориями, закрепленными в официальных нозологиях²⁶. В этой статье мы не детализируем конкретные события, которые недавно разыгрались вокруг этой проблемы (например, что касается DSM-5 и МКБ-11), но мы отмечаем, что эта проблема должна решаться, если официальные нозологии стремятся основываться на прочном эмпирическом фундаменте²⁷.

Мы также отмечаем здесь еще одно ключевое последствие размерной природы психопатологии, касающееся отношений между манифестной психопатологией и ее коррелятами. В частности, континуальный характер психопатологической изменчивости обеспечивает основу для понимания формы и природы отношений между кумулятивными факторами риска, манифестной психопатологией и важными исходами²⁸. Рассмотрим периферические и предположительно этиологические корреляты, такие как специфические генетические и экологические факторы риска. Непрерывная фенотипическая вариация предполагает (но не доказывает), что соответствующие этиологические элементы, вероятно, различны и многочисленны. Множественные относительно независимые причины приводят к непрерывному фенотипическому изменению, как это наблюдается со многими фенотипами человека, например ростом^{29,30}. Подобно физическим фенотипам, психопатологические фенотипы, вероятно, являются результатом специфического смещения многочисленных этиологических влияний, причем как пропорции влияния, так и результирующие фенотипы непрерывно варьируют по персонам³¹.

В целом, концепция непрерывной вариации у людей в этиологической смеси хорошо согласуется с наблюдением непрерывной фенотипической вариации и обеспечивает генеративные стратегии для этиологических исследований. Например, лица со сходными фенотипическими значениями могли получить эти значения различными способами. Следовательно, эффективные исследовательские стратегии могут быть сосредоточены не столько на «случаях» и

«контроле», сколько на разработке многомерных моделей совместного распределения этиологических (например, геномных полиморфизмов) и непрерывных фенотипических наблюдений в более крупных выборках³².

Обращение от причин к следствию, размышление о непрерывных вариациях и последствиях психопатологии для общественного здравоохранения также может дать новые идеи. Хотя психопатология, по-видимому, является непрерывным предиктором, характер ее отношений с последствиями для общественного здравоохранения может принимать различные формы, по крайней мере теоретически. Размышление об этой ситуации может обеспечить понимание, которое выходит за рамки искусственной стратегии исследований в дизайне «случай-контроль». Например, непрерывная психопатология может очень хорошо проявлять монотонно возрастающую и в целом линейную связь с нарушением^{33,34}. Или связь может иметь нелинейные особенности: например, ускорение в определенной области непрерывных психопатологических изменений^{22,35}.

Опять же, ключевым моментом здесь является то, что эти возможности эмпирически сглаживаются, когда психопатология моделируется размерно, но затемняется искусственной дихотомией, которая характеризует традиционные психиатрические нозологии. Как это ни парадоксально, континуальное измерение психопатологии имеет важное значение для оценки возможности существования значимых пороговых значений, за пределами которых социальная и профессиональная дисфункция становится все более вероятной.

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ДИМЕНСИЙ

Одна из постоянных проблем в разработке эмпирического и размерного подхода к психопатологии связана с общими организационными принципами. В традиционных авторитетных и категориальных подходах к классификации этот вопрос по умолчанию рассматривается организационной структурой классификационной деятельности. Например, специфическая структура рабочей группы проекта DSM-5 подразумевает организацию психопатологии в рубрики, которые отражают названия рабочих групп, и эта структура просачивается в структуру разделов печатной классификации.

Могут ли организационные вопросы также решаться эмпирически? Доказательства, описанные в предыдущем разделе, проистекают из вопроса о том, определяет ли конкретный набор признаков и симптомов конкретный аспект, в отличие от конкретной категории. Эти данные свидетельствуют о том, что психопатология, как правило, размерна по своей природе, но сколько измерений существует и как эти измерения организованы?

Работа в этой области, по обыкновению, продвигается от вопроса «какое правильное количество измерений» к пониманию того, что этот вопрос несколько благовиден, потому что индивидуальные различия измерений (например, индивидуальные различия в склонности испытывать конкретные психопатологические признаки и симптомы) организованы иерархически. Это понимание было важно для решения различных классификационных «головоломок», обычно сосредоточенных в областях, где две или более психопатологических конструкций содержат вариации, которые являются общими и уникальными.

Возможно, самый классический пример относится к тревоге и депрессии³⁶. Тенденция испытывать патологическую тревогу четко коррелирует с тенденцией страдать от патологической депрессии, но эти тенденции также различимы. Категориальные нозологии испытывают трудности в управлении этими ситуациями, поскольку они, как прави-

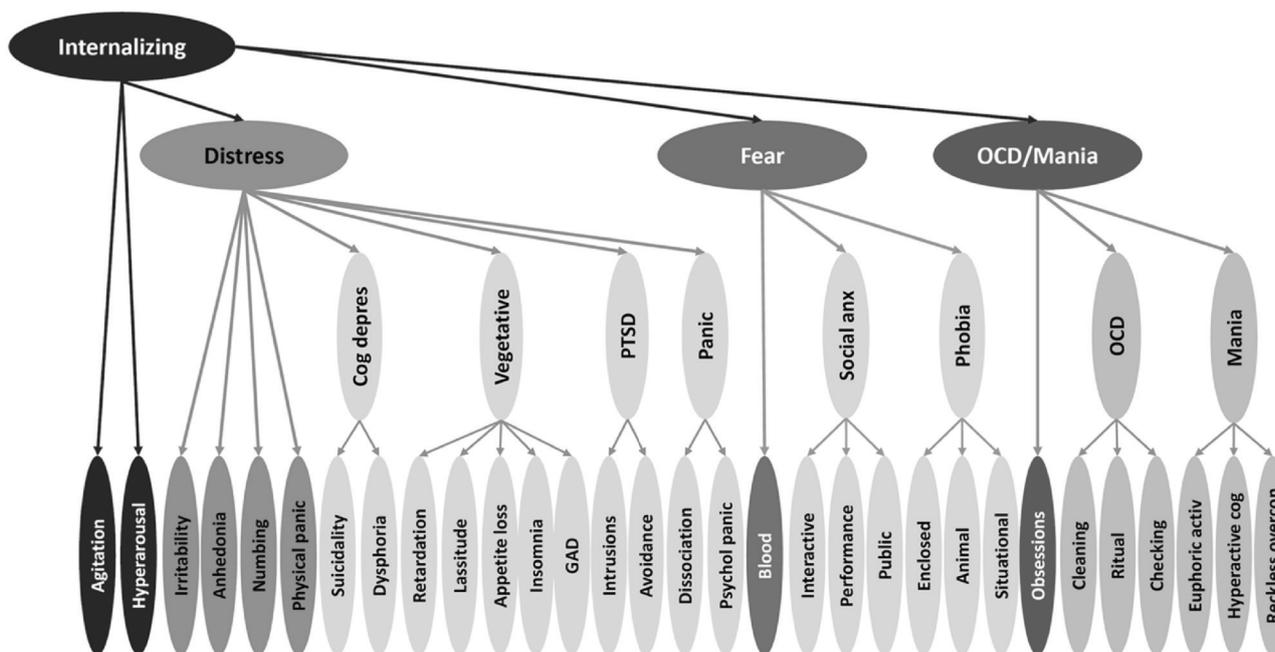


Рис. 2. Иллюстрация эмпирической модели на основе интернализационного спектра. Понятия, расположенные на рисунке в самом верху, шире и более общие, в то время как понятия, расположенные на рисунке ниже, более конкретны (адаптировано из Waszczuk и соавт.³⁸).

Internalizing – интернализация; *Distress* – дистресс; *Fear* – страх; *OCD/Mania* – ОКР (обсессивно-компульсивное расстройство)/мания; *Cog depress* – когнитивная депрессия; *Vegetative* – вегетативные функции; *PTSD* – посттравматическое стрессовое расстройство, *Panic* – паника; *Social anx* – социофобия, *Phobia* – фобия; *Agitation* – агитация; *Hyperarousal* – гипервозбудимость; *Irritability* – раздражительность; *Anhedonia* – ангедония; *Numbing* – притупленные чувства; *Physical panic* – физическая паника; *Suicidality* – суицидальность; *Dysphoria* – дисфория; *Retardation* – заторможенность; *Lassitude* – утомленность; *Appetite loss* – потеря аппетита; *Insomnia* – инсомния; *Avoidance* – избегающее поведение; *GAD* – генерализованное тревожное расстройство; *Intrusions* – вторжения; *Dissociation* – диссоциация; *Blood* – кровь; *Interactive* – интерактивный; *Performance* – производительность; *Public* – публичный; *Enclosed* – закрытые (закрытых пространств); *Animal* – животное (-ых); *Situational* – ситуационная; *Obsessions* – обсессии; *Cleaning* – навязчивое очищение; *Ritual* – ритуал; *Checking* – навязчивая проверка; *Psychol panic* – психологическая паника; *Euphoric activ* – эйфория; *Hyperactive cog* – когнитивная гиперактивность, *Reckless overcon* – безрассудная самонадеянность.

ло, приводят к предложениям «смешанных категорий» (например, категория смешанной тревоги и депрессии, которая предположительно отличается от категории только тревоги и категории только депрессии). Если тревога и депрессия более дименсиональны, чем категориальны, а также коррелируют друг с другом, но не всегда идеально, то большинство пациентов не будут аккуратно вписываться ни в одну из этих трех категорий. Это, как правило, приводит к трудностям при вынесении категориальных диагностических определений на практике. Например, для DSM-5 была предложена смешанная категория тревоги-депрессии, но она не прошла полевые испытания в качестве надежной диагностической единицы³⁷.

Ключ к решению такого рода дилемм состоит в том, чтобы понять, что доказательства наиболее легко совместимы с концептуализацией тревожных и депрессивных явлений (а также других дименсиональных явлений), охватываемых иерархически организованными измерениями. Чтобы проиллюстрировать этот момент конкретно, рассмотрим модель, разработанную Waszczuk и соавт.³⁸ и изображенную на рис. 2. Эта модель, основанная на обширных данных, показывает, как специфические тревожные и депрессивные явления связаны с непрерывными степенями сходств и различий на четырех иерархически расположенных уровнях общности и специфичности. Эти иерархические уровни отражают общую степень эмпирической сопряженности по сравнению с различительной способностью явлений, охватываемых моделью. Понятия, размещенные на рисунке более высоко, являются более общими

и широкими, в то время как понятия, находящиеся ниже, более конкретные и узкие.

На самом общем уровне, различные тревожные и депрессивные явления понимаются как аспекты общего домена интернализированной психопатологии. Однако как в научных данных, так и в клинической работе видно, что тревожные и депрессивные явления действительно коррелируют, но не идеально. Следовательно, они различимы между собой, в связи с чем, на более низком уровне, возникают различия между дистрессом, страхом и обсессивно-компульсивными/маниакальными явлениями. Обратите внимание, что это более точное и эмпирически обоснованное понимание, по сравнению с заголовками глав DSM, потому что, вместо того чтобы быть описанной отдельными комитетами, эта модель использует данные для охвата всего спектра явлений, которые попадают в область интернализации.

Соответственно, на третьем уровне специфичности возникают ключевые различия между аспектами трех областей дистресса, страха и ОКР/мании. На этом уровне различимы ОКР и мания, а также специфические аспекты этих более широких областей, такие как когнитивные и вегетативные аспекты депрессии. Действительно, рассматриваемые на разных уровнях, эти модели имеют фундаментальные концептуальные и клинические последствия. Например, эти паттерны подчеркивают связь между ОКР и маниакальными феноменами, а также их отличия от дистресса и страха. Это может быть прослежено до связи, что ОКР и маниакальные явления разделяются с широким спектром психоза, и как этот психотический аспект приво-

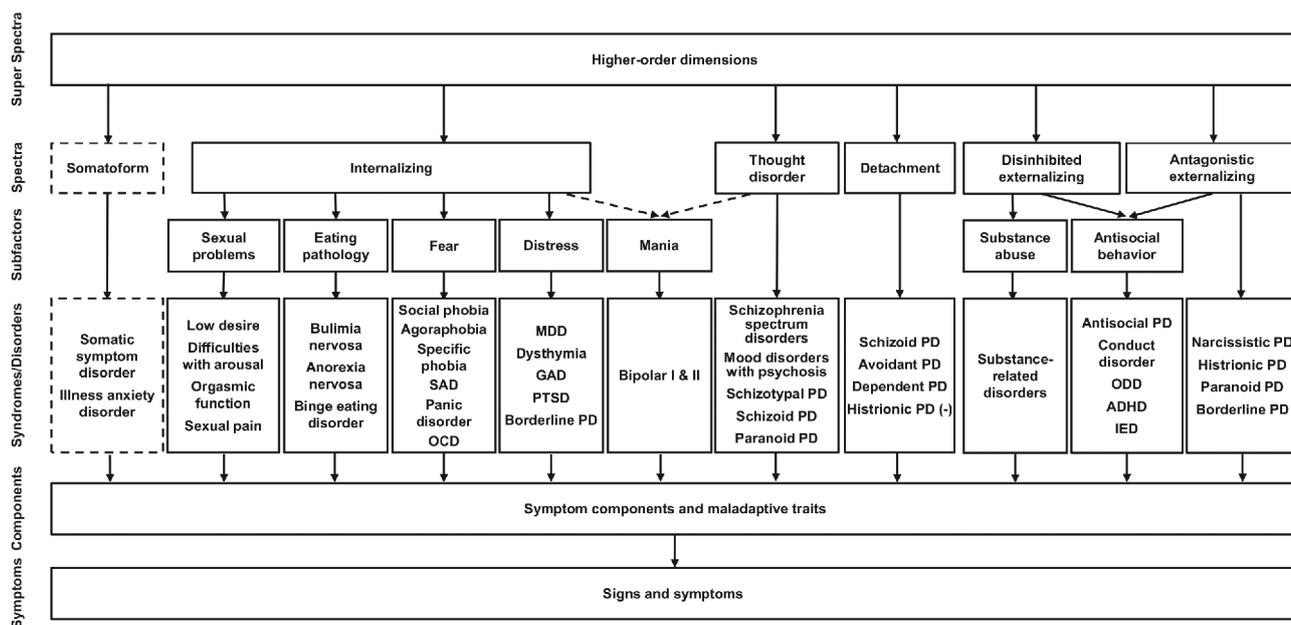


Рис. 3. Рабочая модель Консорциума иерархической таксономии психопатологии (HiTOP). Понятия, расположенные на рисунке выше, – шире и более общие, в то время как понятия, расположенные ниже, уже более конкретные (адаптировано из Kotov и соавт.⁴³).

По вертикали: Super spectra – сверхспектры; Spectra – спектры; Subfactors – субфакторы; Syndromes/Disorders – синдромы/расстройства; Components – компоненты; Symptoms – симптомы. По горизонтали (слева направо, сверху вниз): Higher-order dimensions – дименсии более высокого порядка; Somatoform – соматоформный спектр; Internalizing – интернализационный спектр; Thought disorder – расстройства мышления; Detachment – обособленность; Disinhibited externalizing – расторможенная экстернализация; Antagonistic externalizing – антагонистическая экстернализация; Sexual problems – сексуальные проблемы; Eating pathology – пищевая патология; Fear – страх; Distress – дистресс; Mania – мания; Substance abuse – злоупотребление психоактивными веществами; Antisocial behavior – антисоциальное поведение; Somatic symptom disorder – соматическое расстройство; Illness anxiety disorder – болезненное тревожное расстройство; Low desire – низкое желание; Difficult with arousal – трудности с возбуждением; Orgasmic function – оргазмическая функция; Sexual pain – сексуальная боль; Bulimia nervosa – нервная булимия; Anorexia nervosa – нервная анорексия; Binge eating disorder – приступообразное переедание; Social phobia – социальная фобия; Agoraphobia – агорафобия; Specific phobia – специфическая фобия; SAD – сепарационная тревога; Panic disorder – паническое расстройство; OCD – обсессивно-компульсивное расстройство; MDD – большое депрессивное расстройство; Dysthymia – дистимия; GAD – генерализованное тревожное расстройство; PTSD – посттравматическое расстройство; PD – расстройство личности, Borderline PD – пограничное расстройство личности; Bipolar I & II – Биполярное аффективное расстройство I и II типов; Schizophrenia spectrum disorder – расстройства шизофренического спектра; Mood disorder with psychosis – расстройства настроения психотического уровня; Schizotypal PD – шизотипическое расстройство личности; Schizoid PD – шизоидное расстройство личности; Paranoid PD – параноидное расстройство личности; Dependent PD – зависимое расстройство личности; Avoidant PD – избегающее расстройство личности; Histrionic PD – гистрионическое расстройство личности; Substance-related disorder – расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; Conduct disorder – расстройство поведения; ODD – вызывающее оппозиционное расстройство, ADHD – расстройство дефицита внимания и гиперактивности, IED – интермиттирующее взрывчатое расстройство; Narcissistic PD – нарциссическое расстройство личности. Symptom components and maladaptive traits – компоненты симптомов и дезадаптивные черты; Signs and symptoms – знаки и симптомы.

дит к ОКР и мании вместе, а также отделяет их от других частей интернализирующего спектра³⁹. Наконец, на самом нижнем уровне иерархии лежат определенные кластеры симптомов, такие как навязчивая проверка, усталость и т. д.

В целом, модель, представленная на рис. 2, решает проблему «коморбидности между тревожностью и депрессией», используя данные для моделирования эмпирической организации явлений эмоционального расстройства. Вместо того чтобы разбивать эти явления на категории, созданные комитетами, они моделируются по своему характеру. В результате «сложные случаи» (например, лица, у которых имеется сочетание симптомов эмоционального расстройства) обрабатываются, потому что эти самые случаи могут быть легко представлены конкретным профилем проблем. Это понимание затем управляет концептуализацией клинических случаев в клинической практике⁴⁰ и стратегиями для определения ключевых коррелятов (например, нейронного ответа) в лаборатории⁴¹.

Доказательства для дименсиональных иерархий можно найти во всей психопатологии, они не ограничиваются яв-

лениями тревоги и патологии настроения. Действительно, эти доказательства настолько всеобъемлющи, что они заложили основу для консорциума исследователей, заинтересованных в эмпирических подходах к психопатологии – Консорциуму HiTOP⁴². Теперь мы перейдем к описанию основных особенностей модели, которая обрамляет HiTOP, а также вопросов и тем, которые в настоящее время изучаются в HiTOP.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ДЛЯ КОНКРЕТНЫХ ЭМПИРИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ РУБРИК

Учитывая доказательства того, что психопатологические фенотипы носят дименсиональный характер и что эти дименсии организованы иерархически, какие типы классификационных рубрик возникают в эмпирической иерархии психопатологических дименсий? Консорциум HiTOP фокусируется на этих и связанных с ними вопросах.

Консорциум в настоящее время состоит из 70 исследователей, имеющих опыт работы в различных дисциплинах

(например, в психологии, психиатрии и философии), и эта группа предложила рабочую дименсиональную и иерархическую модель, полученную из литературы по эмпирической классификации психопатологии. Эта модель изображена на рис. 3.

Эта модель не является конечным итогом эмпирической классификации психопатологии. Действительно, разработка данной модели – лишь первый проект, который будет служить каркасом для дальнейших исследований и тем самым отводить дискурс от тенденциозных дебатов о различных схемах классификаций. Тем не менее модель суммирует множество литературных данных, рассмотренных Kotov и соавт.⁴³ в качестве основы для иерархической структуры, изображенной на рис. 3. Здесь мы кратко изложим основные особенности модели, а затем перейдем к обсуждению различных рабочих групп в рамках консорциума, сформированного для решения основных вопросов в области эмпирической классификации психопатологии.

Как показано на рис. 3, рабочая модель HiTOP имеет иерархический характер. Понятия, расположенные на рисунке более высоко, суммируют тенденции для понятий, приведенных на рисунке ниже, для совместного использования в конкретных шаблонах. Например, в соответствии с рис. 2, широкий интернализирующий спектр на рис. 3 охватывает более конкретные «субспектры», такие как спектр страха, дистресса и мании. Однако модель на рис. 3 была предназначена для синтеза всей имеющейся литературы по эмпирической классификации, и, как следствие, ее объем значительно больше модели на рис. 2, которая была разработана специально для определения интернализирующего спектра.

Рассмотрим спектры, смежные с интернализацией на рис. 3. В дополнение к интернализирующему спектру пять других основных эмпирических разделов психопатологии изображены на одном уровне. В настоящее время в модели представлены основные спектры: соматоформный, расстройство мышления, обособленность, расторможенная экстернализация и антагонистическая экстернализация. Эти концепции напоминают, но не обязательно совпадают с аналогичными конструкциями в существующих авторитетных нозологиях, таких как DSM и МКБ. Например, текущая модель HiTOP утверждает существование соматоформного спектра, который отделим от других основных психопатологических спектров и отчасти похож по содержанию на соматоформные диагнозы в DSM-5.

Хотя данные о соматоформном спектре ограничены (на что указывают пунктирные линии на рис. 3), этот спектр иллюстрирует общий принцип эмпирического классификационного исследования. Явления, которые явно не рассматриваются в рамках конкретной сферы, могут быть рассмотрены путем соответствующего расширения этой сферы. Например, соматоформные конструкции не так сильно изучены, как другие явления на уровне основных спектров (например, интернализация и экстернализация), и это дает важную возможность для целенаправленных исследований⁴⁴. В частности, насколько тесно соматоформные концепции согласуются с другими концепциями спектра и каковы общие и отличительные черты этих концепций?

Вместо того чтобы работать в относительно изолированных литературных источниках, оперирующих традиционными классификационными рубриками, структура HiTOP предоставляет новые возможности для более целенаправленных и синтетических исследований по ключевым эмпирическим вопросам классификации. Например, как соматоформные явления сочетаются с другими явлениями в модели HiTOP? Являются ли они понятными с точки зрения более широкого интернализирующего спектра, или они сильно различаются, чтобы сформировать свой собствен-

ный отдельный спектр? Если они имеют как общие, так и отличительные черты, являются ли интервенционные усилия более эффективными в случае их сосредоточенности на общих чертах или на отличительных чертах? Такие вопросы о соматоформных феноменах в контексте психопатологии в широком смысле ставятся и формулируются способами, которые выходят далеко за рамки более фрагментарного подхода к анализу и концептуализации психопатологии.

Подобно ситуации с соматоформным спектром, другие конструкции на уровне спектров имеют различные объемы тематической литературы, а также связаны со специфическими компонентами, изображенными на рис. 3. Признание этих гипотез обеспечивает генеративные возможности для новых исследований. Рассмотрим примеры, относящиеся к каждому из спектров на рис. 3. Спектр расстройств мышления отражает тесные эмпирические связи между психотическими явлениями, которые исторически были разделены между более медленными и более острыми проявлениями^{45,46}. Таким образом, это эмпирическое различие становится темой для продолжения эмпирического исследования, а не вопросом, предположительно урегулированным неудачной традицией изучения личности и клинических расстройств в отдельных научных работах⁴⁷.

Например, в МКБ-11 рубрика для расстройств личности не охватывает домен психотизма, не потому что психотические явления находятся вне комплексной многомерной модели расстройства личности, а потому что традиция помещает их в разные главы в МКБ (и, напротив, с DSM, которая ставит шизотипическое расстройство, в первую очередь, в главу расстройств личности, а во вторичном назначении – в главу шизофрении и других психотических расстройств⁴⁸). Аналогичным образом, антисоциальное расстройство личности относится как к расстройствам личности, так и к главе «Расстройства импульсного контроля и поведения». В подходе HiTOP эти формы фундаментальных вопросов становятся темами для эмпирического исследования.

Аналогичные проблемы решаются двумя внешними спектрами, изображенными на рис. 3. Текущая модель HiTOP отражает различие между двумя основными аспектами экстернализации: антагонизм (умышленное нанесение вреда другим) и растормаживание (воздействие на импульс или в ответ на действующий стимул, с небольшим учетом последствий⁴⁹). Таким образом, этот подход также отражает и то, как эти разделяемые аспекты присутствуют в традиционных рубриках диагностических критериев DSM. Например, DSM-IV определяет антисоциальное расстройство личности и аналогичные диагностические концепции DSM как смесь антагонистических и расторможенных признаков⁵⁰. Модель HiTOP утверждает, что разделение этих эмпирических характеристик может привести к большей ясности в отношении классификации конкретных явлений. Например, данная модель устанавливает более тесную связь между нарушениями, связанными с наркотиками, и растормаживанием, чем между нарушениями, связанными с наркотиками, и антагонизмом. Кроме того, модель тесно связана с внешними явлениями, которые распространяются по всем главам DSM и различным научным работам (например, детские и взрослые проявления основных антагонистических тенденций, а также такие явления, как интермиттирующее взрывное расстройство).

Наконец, рассмотрим спектр обособленности (избегание социально-эмоционального контакта), изображенный на рис. 3. Как и в случае соматоформных явлений, феномен обособленности не так сильно изучался, в отличие от других основных спектров. Кроме того, подобно экстернализирующим явлениям, обособленность была разбросана по традиционным нозологиям, оставаясь внутри черт ряда тра-

диционных расстройств личности. Модель HiTOP признает доказательства того, что обособленность, по-видимому, является основным спектром психопатологии взрослых. Таким образом, данная модель подчеркивает важность понимания значимости патологического социо-эмоционального избегания для общественного здравоохранения, в отличие от распределения этой особенности на конструкции, которые привлекли относительно меньше клинического и исследовательского внимания, по сравнению с более витиеватыми проявлениями психопатологии.

Ниже уровня спектров на рис. 3 представлены уровни, охватывающие подфакторы и расстройства. Эти концепции отражают сочетание более традиционных и эмпирических рубрик. Наличие традиционных диагностических меток на рис. 3 не является отражением этих понятий (многие из которых очень неоднородны и, следовательно, нуждаются в эмпирическом уточнении), а скорее представляет собой перекрестный переход к традиционным и знакомым меткам в стиле DSM. Как следует из модели, неоднородность этих явлений предоставляет новые возможности для уточнения исследований.

Рассмотрим, например, пограничное расстройство личности (ПРЛ), которое представлено ниже в качестве как дистресса, так и антагонистической экстернализирующей рубрики в рабочей модели HiTOP. ПРЛ включает в себя ряд различных элементов и, как результат, имеет тенденцию ассоциироваться с различными спектрами психопатологии^{51,52}. Действительно, большая часть отклонений при ПРЛ разделяются с другими формами психопатологии, а не являются уникальными для нее, подчеркивая важность сокращения ПРЛ и аналогичных конструкций к их составляющим элементам и работы над тем, чтобы восстановить эти элементы эмпирическим образом.

Этот вид проделанной работы по уточнению разъяснялся в конкретных работах, где он был предпринят. Например, эмпирические усилия лежат в основе больших сегментов альтернативной модели расстройства личности DSM-5 и формируют существенную структуру подхода к расстройству личности в МКБ-11 способами, которые принципиально выходят за рамки традиционных рубрик расстройств личности. В широком смысле, модель HiTOP подчеркивает общую пользу этого типа эмпирических подходов по уточнению, преследуемого в отношении большей части психопатологии.

КОНСОРЦИУМ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ТАКСОНОМИИ ПСИХОПАТОЛОГИЙ (HiTOP), КАК ОСНОВА ДЛЯ БУДУЩЕГО ПРОГРЕССА

Как консорциум, HiTOP призван способствовать становлению прогресса и дальнейшему его стимулированию в отношении применения эмпирического подхода к психопатологической классификации. Чтобы облегчить этот процесс, в консорциуме был организован ряд рабочих групп. В рубриках данных рабочих групп не исчерпываются все проблемы, которые могут быть потенциально решены благодаря использованию эмпирической психопатологической классификации. Тем не менее рабочие группы отражают те основные темы, которые способствовали возникновению текущего проекта HiTOP. Важно также отметить, что членство в HiTOP не является закрытым и есть разные возможности принятия участия в различных аспектах работы⁴².

Рабочая группа дименсий высшего порядка

Существенной проблемой модели на рис. 3 является ее широкий охват. Как видно из сравнения рис. 2 и 3 (различающихся в деталях и объеме рассматриваемой психопатологии), многие проекты эмпирических классификаций, по вполне понятным причинам, фокусировались на конкрет-

ных спектрах патопсихологии. Над уровнем интернализированной дименсии на рис. 3 находится недавно открытый уровень «суперспектров», это связано преимущественно с тем, что связи между различными спектрами психопатологии остаются активной областью эмпирического исследования. Например, в последнее время наблюдается интерес к дименсии из общей психопатологии, аналогичной дименсии, обнаруженной в литературе по когнитивным способностям^{53,54}.

Хотя мало кто сомневается в том, что различные варианты в психопатологических спектрах обычно коррелируют (например, часто встречается сразу несколько заболеваний), ряд проблем еще предстоит решить при рассмотрении структуры психопатологии над уровнем «спектров». Например, для того, чтобы иерархическая конструкция была действительно «общей», ее влияние на нижерасположенные в иерархии конструкции должно быть относительно однородным. Несмотря на это, величина влияния общего психопатологического фактора на конкретные нижестоящие конструкции не обязательно должна быть однородной. Например, Caspi и соавт.⁵³ смоделировали общий психопатологический фактор и обнаружили, что он связан прежде всего с психотическими явлениями. Lahey и соавт.⁵⁴ также смоделировали общий психопатологический фактор, но обнаружили, что он связан с явлениями, попадающими преимущественно в субдомен «дистресс» дименсии интернализации (хотя они и не изучали конкретно психотические явления).

Эти различия между разными представлениями общего психопатологического фактора могут быть важным техническим вопросом, связанным со значением понятия и интерпретацией общего фактора. Например, в литературе возникли технические проблемы, касающиеся индивидуальных различий при выполнении когнитивных тестов. Из той же литературы теперь стало понятно, что способы моделирования общих факторов (например, использование бифактора vs. иерархической структурной модели) и способы сравнения моделей (например, на основе индексов соответствия) имеют тонкие, но важные отличия от многих традиционных подходов к структурному моделированию⁵⁵⁻⁵⁷. Эти проблемы еще предстоит детально рассмотреть в литературе по психопатологии, в связи с чем они являются предметом деятельности рабочей группы по дименсиям высшего порядка.

Кроме того, мы отмечаем, что охват психопатологии в различных исследованиях потенциальных общих факторов меньше, чем охват психопатологии, представленный на рис. 3. Важной и сложной задачей является то, как эффективно оценивать (и тем самым иметь возможность моделировать) всю психопатологию, изображенную на рис. 3. Кроме того, текущая модель не охватывает нейроонтогенетический спектр (например, умственную отсталость, расстройства аутистического спектра, нарушение способности к обучению), нейрокогнитивные расстройства и парafilии.

Рабочая группа по разработке критериев и мер оценки

Многие существующие критерии позволяют оценить различные аспекты схемы HiTOP (см. <https://psychology.unt.edu/hitop>). Тем не менее на момент написания этой статьи не существует исчерпывающей системы критериев, способных оценивать всю психопатологию, представленную на рис. 3. Рабочая группа по разработке критериев в HiTOP была создана для решения прицельно данной проблемы. Связанные, но различающиеся цели рабочей группы по разработке критериев оценки заключаются в следующем: а) одновременно разрабатывать меры оценки для всех дименсий симптомов и личностных черт, охватывае-

мых HiTOP, ради эмпирической оптимизации модели с помощью психометрической оценки и б) на основе этого разработать клинические инструменты, позволяющие исследователям и специалистам в области психического здоровья надежно и эффективно оценивать все компоненты модели HiTOP.

В отношении создания клинических инструментов, являющихся важной трансляционной целью HiTOP в целом, возникает ряд фундаментальных проблем измерения. Мы приводим несколько примеров для того, чтобы дать представление о задачах, которые стоят перед нами. Например, если концепция психопатологии является многомерной, следует ли использовать методы внешнего влияния («skip-outs») или другие адаптивные методы для повышения эффективности оценки? Традиционно многомерный подход к психопатологии тесно связан с вопросниками, в отличие от стратегии интервьюированной оценки (из-за тесных исторических связей между психометрией и разработкой вопросников и общности их использования и применения в науке). И, исходя из предпочтения использовать в клинической практике структурированное интервью, возникает вопрос, как подобрать методику интервью, больше отражающую многомерный подход (например, структурированное интервью для пятифакторной модели⁵⁸ и интервью для оценки симптомов аффективных и тревожных расстройств³⁸)? Кроме того, оценка традиционных категорий посредством интервью, как правило, является модульной; причем часто используются только определенные модули, согласующиеся с целями такой оценки. Может ли и должна ли многомерная оценка быть модульной? Возможно ли вообще или желательно ли, учитывая данные рис. 3, чтобы все психопатологические разновидности положительно коррелировали? Наконец, как можно наиболее простым способом интегрировать переходящие симптомы и черты хронической дезадаптации в единый измерительный инструмент?

Рабочая группа по индивидуальным особенностям личности в норме

Сходство между моделью, изображенной на рис. 3, и хорошо зарекомендовавшими себя моделями личностной изменчивости, в частности известными по Пятифакторной модели⁵⁹, очевидно. Это сходство не случайно, оно скорее отражает то, как личность формирует эмпирическую психологическую основу для развития конкретных типов психопатологических симптомов⁵⁹. Тем не менее возникает ряд важных вопросов, связанных с признанием спутанного характера изменения личности и психопатологии.

Например, как отследить ранее, модель на рис. 3 отражает эмпирические связи, основанные на данных существующей литературы, она обрамлена конструкциями, различающимися по характеру предполагаемой периодичности. Традиционно DSM разграничивает ряд расстройств с более эпизодическим характером течения (например, аффективные расстройства) и хронические расстройства (например, расстройства личности). Но если отступить от этой исторически сформировавшейся традиции, то чем на самом деле отличаются диспозиционные расстройства личности от концепции острых симптомов? При широком рассмотрении оба кажутся важными, но какие стратегии могут помочь практически и эмпирически разобрать сходства и различия, а также объединить их в более общую модель? Это те проблемы, которые попадают в сферу компетенции рабочей группы HiTOP по индивидуальным особенностям личности в норме

Рабочая группа общего назначения

Отсутствие ряда связей в модели на рис. 3, подчеркивает функциональность и практическую полезность такой моде-

ли, т. е. она может помочь в перспективе продвижению в исследовательской и клинической практике. Роль рабочей группы общего назначения заключается в том, чтобы реализовать этот потенциал. Можно упомянуть ряд примеров, но наиболее значимые из них включают в себя связи между эмпирическими психопатологическими фенотипами, нейронными механизмами и генетикой, учитывая приоритеты финансирования на текущий момент. Биомедицинское научно-исследовательское предприятие уделяет первоочередное внимание роли фундаментальных биологических процессов в решении проблем общественного здравоохранения. Эта приоритизация отображает успех данной парадигмы в решении многих проблем в области здоровья в течение XX в. Таким образом, значительный интерес и финансовые инвестиции сфокусированы на понимании нейронных основ манифестной психопатологии.

Конструкты HiTOP играют ключевую роль в продвижении данного направления. Например, инициатива RDoC иногда подвергается критике за то, что она дает ограниченные руководства по концептуализации клинической психопатологии как таковой. Это может в какой-то мере отражать разобщение между тем, к чему стремятся RDoC, и тем, что нужно исследователям. На наш взгляд, RDoC был нацелен на то, чтобы сосредоточить внимание и усилия на более фундаментальных нейробиологических конструктах в качестве перспективных тем для исследований. Целью не было обязательное переосмысление фенотипической психопатологии⁶⁰. Таким образом, HiTOP представляет собой необходимый и полностью удовлетворяющий этим целям аналог RDoC. Область взаимодействия между нейробиологическими конструктами RDoC и более фенотипическими конструктами HiTOP представляет собой ключевое средство для связывания структуры и процесса в понимании психопатологии.

Рабочая группа по переходу к клиническому применению

Хотя традиционные нозологии основаны на категориях, многомерный подход в психопатологии также является неотъемлемой частью клинической практики. Стратегии психосоциального и фармакологического вмешательства зачастую являются эффективными, благодаря тому что отслеживают клинически значимые кластеры измерения симптомов⁶¹. Действительно, многомерный метод и соответствующие стратегии вмешательства, возможно (если не точно), являются сутью клинической практики⁶². В приоритете часто бывают вопросы, связанные со степенью проявления симптомов на момент обращения и интенсивностью вмешательства. В обычной клинической практике ключевым обычно является не решение «лечить или не лечить», а скорее «какой уровень вмешательства лучше всего подходит при данном уровне необходимости?».

Рассмотрим конкретный пример: люди с проблемами употребления психоактивных веществ не являются клинически однородными по степени сложности этих проблем и соответствующей потребности в конкретном подходе к лечению (более многомерная концепция DSM-5 в отношении расстройств употребления психоактивных веществ отражает этот аспект). Более мягкие проблемы при обращении к врачу часто можно эффективно лечить посредством амбулаторной детоксикации (при условии стабильного состояния); более сложные проблемы часто решаются при помощи более структурированных подходов (например, частичной госпитализации); и очень тяжелые проблемы часто требуют по меньшей мере первоначального стационарного пребывания (например, с целью стабилизации состояния). Как видно из данного примера, концепция проблем злоупотребления психоактивными веществами, использующая простой критерий «присутствует vs. отсут-

стует», будет в корне противоречить заслужившей доверие рутинной клинической практике⁶³. Рабочая группа по переходу к клиническому применению служит для того, чтобы сделать такие виды дименсиональных разногласий более однозначными, а также для распространения конкретных дименсионально-ориентированных подходов среди врачей первичной сети.

РЕЗЮМЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время наблюдается значительный интерес к эмпирическим подходам в отношении классификации психопатологии. Этот интерес возник по разным причинам, но, возможно, причиной всеобщего внимания и основным мотивом является стремление сделать такую классификацию конкурентоспособной, противопоставляя ее зависящим от политических обсуждений, которые влияют на традиционные нозологические категории, такие как процесс пересмотра DSM.

Данное эмпирическое движение в классификации хорошо ориентировано на практическое использование, однако остается ряд проблем. Например, будет ли достигнут больший прогресс на основе децентрализованного (дистрибутивного) или централизованного (упорядоченного) подхода? Во многих научных сферах дистрибутивный подход способствует прогрессу. Лаборатории конкурируют за ресурсы и стремятся повторять или воспроизводить работу других лабораторий. Однако классификация психопатологии демонстрирует различные научные и практические проблемы. Например, существует потребность в согласованном осмыслении всего спектра предмета изучения. Эта потребность, возможно, более острая, чем во многих других научных областях. Иными словами, поэтапная классификация имела бы ограниченную практическую пользу при изображении общей картины в целом, а именно – изображение общей полной картины является ключевой целью устранения ограничений существующих схем (например, общего поэтапного характера научных исследований, основанных на категориальном подходе).

Консорциум HiTOP сформирован как способ удовлетворения потребности в согласованности, более широком охвате и тесной привязке к данным. Хотя основное внимание было уделено роли данных в разрешении нозологических противоречий посредством их принципов⁴², как HiTOP сможет привести к новым доказательствам, которые, в конце концов, не будут самоинтерпретацией? Мы с оптимизмом смотрим на то, что эти проблемы могут (и действительно должны) быть преодолены, потому что необходимость в более эмпирическом подходе имеет решающее значение для умственного здоровья и авторитета в этой сфере. Следующим этапом развития HiTOP и более широкой области эмпирической психопатологической классификации может стать переломный момент в достижении основывающегося на данных подхода к старым вопросам классификации и к системе, объединяющей как исследовательскую, так и клиническую практику в сфере психического здоровья.

БЛАГОДАРНОСТИ

R.F. Krueger поддерживается Национальными институтами здравоохранения США, NIH (R01AG053217, U19AG051426) и Фондом Темплтона (Templeton Foundation); A.J. Shackman – Национальными институтами здравоохранения США, NIH (DA040717 и MH107444) и Университетом штата Мэриленд, Колледж-Парк (University of Maryland, College Park); A. Wright – Национальным институтом психического здоровья США, NIMH (L30MH101760); N.C. Venables – Национальным институтом по проблемам употребления наркотиков в США (US National Institute of Drug Abuse) (T320A037183); U. Reininghaus – Нидерландской организацией по научным исследованиям (Netherlands Organization for Scientific Research) (451-13-022). Мнения, выра-

женные в этой статье, принадлежат авторам и не обязательно отражают мнения организаций – источников финансирования.

Библиография

1. Blashfield R. The classification of psychopathology: neo-kraepelinian and quantitative approaches. Berlin: Springer, 1984.
2. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
3. 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.
4. Lubke GH, Miller PJ. Does nature have joints worth carving? A discussion of taxometrics, model-based clustering and latent variable mixture modeling. *Psychol Med* 2015;45:705-15.
5. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Categories versus dimensions in personality and psychopathology: a quantitative review of taxometric research. *Psychol Med* 2012;42:903-20.
6. Elahi A, Perez Algorta G, Varese F et al. Do paranoid delusions exist on a continuum with subclinical paranoia? A multi-method taxometric study. *Schizophr Res* 2017;190:77-81.
7. Liu RT. Substance use disorders in adolescence exist along continua: taxometric evidence in an epidemiological sample. *J Abnorm Child Psychol* 2017;45:1577-86.
8. Liu RT. Taxometric evidence of a dimensional latent structure for depression in an epidemiological sample of children and adolescents. *Psychol Med* 2016;46:1265-75.
9. Morton SE, O'Hare KJM, Maha JLK et al. Testing the validity of taxonomic schizotypy using genetic and environmental risk variables. *Schizophr Bull* 2017;43:633-43.
10. Witte T, Holm-Denoma J, Zuromski K et al. Individuals at high risk for suicide are categorically distinct from those at low risk. *Psychol Assess* 2017;29:382-93.
11. Waller NG, Ross CA. The prevalence and biometric structure of pathological dissociation in the general population: taxometric and behavior genetic findings. *J Abnorm Psychol* 1997;106:499-510.
12. Watson D. Investigating the construct validity of the dissociative taxon: stability analyses of normal and pathological dissociation. *J Abnorm Psychol* 2003;112:298-305.
13. 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.
14. Conway C, Hammen C, Brennan PA. A comparison of latent class, latent trait, and factor mixture models of DSM-IV borderline personality disorder criteria in a community setting: implications for DSM-5. *J Pers Disord* 2012;26:793-803.
15. Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Externalizing psychopathology in adulthood: a dimensional-spectrum conceptualization and its implications for DSM-V. *J Abnorm Psychol* 2005;114:537-50.
16. Vrieze SI, Perlman G, Krueger RF et al. Is the continuity of externalizing psychopathology the same in adolescents and middle-aged adults? A test of the externalizing spectrum's developmental coherence. *J Abnorm Child Psychol* 2012;40:459-70.
17. Walton KE, Ormel J, Krueger RF. The dimensional nature of externalizing behaviors in adolescence: evidence from a direct comparison of categorical, dimensional, and hybrid models. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:553-61.
18. 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.
19. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
20. Forbes MK, Baillie AJ, Schniering CA. Where do sexual dysfunctions fit into the meta-structure of psychopathology? A factor mixture analysis. *Arch Sex Behav* 2016;45:1883-96.
21. Kramer MD, Arbis PA, Thuras PD et al. The class-dimensional structure of PTSD before and after deployment to Iraq: evidence from direct comparison of dimensional, categorical, and hybrid models. *J Anxiety Disord* 2016;39:1-9.
22. Klein DN, Kotov R. Course of depression in a 10-year prospective study: evidence for qualitatively distinct subgroups. *J Abnorm Psychol* 2016;125:337-48.

23. Lubke GH, Luningham J. Fitting latent variable mixture models. *Behav Res Ther* 2017;98:91-102.
24. Masyn KE, Henderson CE, Greenbaum PE. Exploring the latent structures of psychological constructs in social development using the dimensional-categorical spectrum. *Soc Dev* 2018;12:82-6.
25. Eaton NR, Krueger RF, South SC et al. Contrasting prototypes and dimensions in the classification of personality pathology: evidence that dimensions, but not prototypes, are robust. *Psychol Med* 2011;41:1151-63.
26. Zachar P, Krueger R, Kendler K. Personality disorder in DSM-5: an oral history. *Psychol Med* 2015;46:1-10.
27. Hopwood CJ, Kotov R, Krueger RF et al. The time has come for dimensional personality disorder diagnosis. *Personal Ment Health* 2018;12:82-6.
28. Forbes M, Tackett J, Markon K et al. Beyond comorbidity: toward a dimensional and hierarchical approach to understanding psychopathology across the life span. *Dev Psychopathol* 2016;28:971-86.
29. Lello L, Avery SG, Tellier L et al. Accurate genomic prediction of human height. *bioRxiv* (in press).
30. von Eye A, DeShon RP. Directional dependence in developmental research. *Int J Behav Dev* 2012;36:303-12.
31. Kendler KS. A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;20:77-83.
32. Okbay A, Baselmans B, De Neve J et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 2016;48:624-33.
33. Markon KE. How things fall apart: understanding the nature of internalizing through its relationship with impairment. *J Abnorm Psychol* 2010;119:447-58.
34. Jonas K, Markon K. A model of psychosis and its relationship with impairment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:1367-75.
35. Wakschlag LS, Estabrook R, Petittlerc A et al. Clinical implications of a dimensional approach: the normal: abnormal spectrum of early irritability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:626-34.
36. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100:316-36.
37. Möller HJ, Bandelow B, Volz HP et al. The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:725-36.
38. Waszczuk M, Kotov R, Ruggero C et al. Hierarchical structure of emotional disorders: from individual symptoms to the spectrum. *J Abnorm Psychol* 2017;126:613-34.
39. Chmielewski M, Watson D. The heterogeneous structure of schizotypal personality disorder: item-level factors of the schizotypal personality questionnaire and their associations with obsessive-compulsive disorder symptoms, dissociative tendencies, and normal personality. *J Abnorm Psychol* 2008;117:364-76.
40. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:875-84.
41. Venables NC, Yancey JR, Kramer MD et al. Psychoneurometric assessment of dispositional liabilities for suicidal behavior: phenotypic and etiological associations. *Psychol Med* 2018;48:463-72.
42. Stony Brook School of Medicine. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP). <https://medicine.stonybrookmedicine.edu/HITOP>
43. 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.
44. Forbes M, Kotov R, Ruggero C et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
45. Carpenter WT, Bustillo JR, Thaker GK et al. The psychoses: cluster 3 of the proposed metastructure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2025-42.
46. Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.
47. Kotov R, Watson D, Krueger RF et al. Thought disorder spectrum of the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): bridging psychosis and personality pathology. Submitted for publication.
48. Tyrer P, Crawford M, Mulder R. Reclassifying personality disorders. *Lancet* 2011;377:1814-5.
49. 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.
50. Krueger R, Tackett J. The externalizing spectrum of personality and psychopathology: an empirical and quantitative alternative to discrete disorder approaches. In: Beauchaine T, Hinshaw S (eds). *Oxford handbook of externalizing disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2015:79-89.
51. Eaton NR, Krueger RF, Keyes KM et al. Borderline personality disorder co-morbidity: relationship to the internalizing-externalizing structure of common mental disorders. *Psychol Med* 2011;41:1041-50.
52. Sharp C, Wright AG, Fowler JC et al. The structure of personality pathology: both general ('g') and specific ('s') factors? *J Abnorm Psychol* 2015;124:387-98.
53. 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.
54. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017;16:142-4.
55. Morgan GB, Hodge KJ, Wells KE et al. Are fit indices biased in favor of bi-factor models in cognitive ability research?: a comparison of fit in correlated factors, higher-order, and bi-factor models via Monte Carlo simulations. *Intelligence* 2015;3:2-20.
56. Eid M, Geiser C, Koch T et al. Anomalous results in G-factor models: explanations and alternatives. *Psychol Methods* 2017;22:541-62.
57. Murray AL, Johnson W. The limitations of model fit in comparing the bi-factor versus higher-order models of human cognitive ability structure. *Intelligence* 2013;41:407-22.
58. Trull TJ, Widiger TA, Burr R. A structured interview for the assessment of the five-factor model of personality: facet-level relations to the axis II personality disorders. *J Pers* 2001;69:175-98.
59. Widiger TA, Presnall JR. Clinical application of the five-factor model. *J Pers* 2013;81:515-27.
60. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
61. Waszczuk MA, Zimmerman M, Ruggero C et al. What do clinicians treat: diagnoses or symptoms? The incremental validity of a symptom-based, dimensional characterization of emotional disorders in predicting medication prescription patterns. *Compr Psychiatry* 2017;79:80-8.
62. Helzer J, Kraemer H, Krueger R. The feasibility and need for dimensional psychiatric diagnoses. *Psychol Med* 2006;36:1671-80.
63. Gastfriend DR, Mee-Lee D. The ASAM patient placement criteria: context, concepts and continuing development. *J Addict Dis* 2003;1:1-8.

DOI:10.1002/wps.20566

Количественная классификация как (пере-)описательная психопатология

Рассмотрим контрасты, описанные в работе Krueger и соавт.¹: авторитетный подход против эмпирического, *ex cathedra* (догматический) против доказательного, традиция против эмпиризма. Было бы преувеличением предполагать, что члены Консорциума Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP) могут претендовать на современный переворот во взглядах на предыдущую систему, подобный коперниковскому.

Как известно, Фрейд описал свое достижение как интеллектуальную революцию², нео-крепелианцы использовали революционные идиомы против предшествовавших им психоаналитиков³, а теперь они используются против нео-крепелианцев.

Несомненно, читатели испытают ряд реакций в ответ на эти контрасты. Если реакция «это переворот, совершенный клиническими исследователями, направленный на замену DSM и ICD фактором аналитических, дименсиональных моделей, используемых в психологическом тестировании» формирует один конец биполярного континуума, другой конец будет формулироваться как «это героическая научная революция». Я сомневаюсь, что многие читатели будут полностью согласны с одним из полярных мнений, но они могут склоняться в сторону одной или другой стороны. Я буду утверждать, что «переворот» является слишком враждебным определением, и предлагаемый переход был бы более привлекательным для психиатров, если бы были использованы дипломатичные альтернативы метафоры «революция».

Что касается переворота, то импорт научно-исследовательских традиций из научной психологии в психиатрию не только имеет исторический прецедент; он является исторически важным. В качестве иллюстрации рассмотрим E. Kraepelin, новаторского создателя психиатрической классификации, и R. Spitzer, который являлся движущей силой в создании DSM-III и DSM-III-R.

Профессиональная деятельность Kraepelin была вдохновлена его контактом с основателем научной психологии W. Wundt. С самого начала своей профессиональной деятельности Kraepelin хотел отдалить психиатрию подальше от умозрительных анатомических гипотез и редукционизма точич зрения, и заменить их экспериментальными методами и концепция-

ми, используемыми в научной психологии⁴. Его описательная психопатология многим обязана методологии Wundt, заключающейся в разложении сложных психологических состояний на составляющие, которые являются более измеримыми.

Spitzer специализировался в психологии в Корнельском университете (Cornell University). H. Decker⁵ сообщает, что Spitzer был обучен как психоаналитик, но его интересы заключались в разработке структурированных интервью и рейтинговых шкал. Он начал свою академическую карьеру в Нью-Йоркском государственном департаменте психической гигиены в отделе биометрических исследований (New York State Department of Mental Hygiene in the Biometrics Research Unit) под руководством психолога J. Zubin. Цель этого отдела заключалась в совершенствовании количественного исследования психопатологии⁶. Психологический характер ранних работ Spitzer также подтверждается его сотрудничеством с J. Endicott – психологом, имевшим подготовку в области психометрии.

Говоря современным языком, и Kraepelin, и Spitzer использовали междисциплинарный подход. Что касается классификации, для психиатрии никогда не являлось чем-то постыдным иногда принять к сведению то, чем занимаются научные психологи, и пересмотреть текущую практику – и это не требует «переворота».

Обращаясь к вопросу революции, многие психиатры, в том числе Spitzer⁷, утверждали бы, что они в курсе того, что возникающие психиатрические расстройства имеют различную степень выраженности, и что различие между нормальным и ненормальным может быть нечетким. Действительно, можно утверждать, что очевидная дименсиональность имеет основополагающее значение для описательной психопатологии. Ее понимание является необходимым условием для грамотного использования категориальной системы классификации. Если так, то модель HiTOP лучше рассматривать как попытку перевести общие знания по психопатологии в нечто более точное и содержательное, а не как революцию. Одним из недостатков сравнения с революцией является то, что оно подчеркивает разрыв между прошлым и настоящим, часто отвлекая внимание от многих элементов преемственности⁸.

Освещенное светом дименсиональности, наше понимание психопатологии может быть расширено полезными и интересными способами. В работе Krueger и соавт. акцент на расширении делается в контексте заданных исследовательских вопросов. Здесь я хотел бы обсудить еще одну область расширения. При этом я объясню, что подразумевается под моим названием «Количественная классификация как (пере-)описательная психопатология».

Я начну с примера из описательной психопатологии: описания панического расстройства. После введения в конце 1950-х годов в практику имипрамина, работая в больнице Hillside на о. Лонг-Айленд, D. Klein и M. Fink начали назначать этот препарат пациентам, чтобы узнать о механизме его действия⁹. В исторической ретроспективе, основанной на интервью с Klein, F. Callard¹⁰ рассказывает о лечении Klein и Fink человека, который станет нашим примером для описания панического расстройства.

Направляющий врач полагал, что у этого пациента была шизофрения, но Klein не согласилась, описывая его как тревожного, зависимого и требовательного. После четырех недель лечения имипрамином ни пациент, ни его направляющий врач, ни курирующий психиатр не заметили, что лекарство оказало какой-либо эффект. Персонал больницы не был с этим согласен, однако они не могли четко объяснить, почему. В конце концов одна медсестра заметила, что пациент больше не бегал на пост медсестры несколько раз в день, прося о помощи из-за страха смерти.

На протяжении большей части XX в. симптомы паники стали частой чертой в популяции психиатрических фенотипов, но они воспринимались как составляющая единого тревожного невроза. Klein и Fink переописали эти симптомы, определив границу вокруг них, тем самым отделяя то, что они называли эпизодической тревогой (episodic anxiety), от тревоги ожидания (anticipatory anxiety). При этом переописании, несмотря на то что паника уже давно являлась фоновой особенностью психиатрических расстройств, она вышла на передний план.

Описательная психопатология пренебрежительно рассматривалась как методология, акцентирующая внимание на незначительных особенностях. Однако успешное переописание, в тер-

минах Kant, является также концептуальным достижением синтетического характера – оно указывает путь к приобретению информации, которая не содержится в самом описании. Например, когда Klein и Fink рассмотрели панику как отличную от беспокойства и избегания, они выяснили, что основная проблема при агорафобии заключается не в страхе перед открытыми пространствами, а в страхе перед еще одной панической атакой. Их открытие, что те же пациенты также избегали переполненных театров, было бы приводящей в замешательство особенностью агорафобии, но не панического расстройства.

Может показаться, что инициатива Исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria – RDoC), с их акцентом на причинно-следственную связь, представляет собой отказ от описательной психопатологии, однако она в равной степени согласуется с антиредукционистским стремлением RDoC, заключающимся в сопоставлении механизмов для поиска новых описаний психиатрической патологии. То же самое относится и к HiTOP. Предложение метаструктуры того, как определенные вещи соединяются вместе, предоставляет некоторые варианты распознавания новых закономерностей. HiTOP обладает непосредственным преимуществом над RDoC, потому что не требует перевода биологических результатов в психологические описания; они уже психологические.

Использование таксономии, однако, является лишь частью понимания психопатологии, в том числе описательной психопатологии. Поэтому нереалистично ожидать, что статистические корреляции могут выполнять всю описательную работу. Что касается панического расстройства, Klein указала, что палатная медсестра, которая сообщила, что пациент больше не бегал к сестринскому посту, была хорошим наблюдателем. Это стало первым ключом к описанию того, что они называли паттерном психиатрической реакции (psychiatric reaction pattern). Далее последовали длительные наблюдения за тем, что пациент сделал и сказал, как он реагировал на других и как другие реагировали на него.

Будем надеяться, что хорошие наблюдатели заметят некоторые ключи, предоставляемые обширной размерной иерархией, распознают закономерности и исследуют их достоверность. Такие понятия, как пограничное и нарциссическое расстройство личности, настолько укоренились, что о них можно утверждать благодаря присутствию некоторых определенных признаков. HiTOP предлагает способ взглянуть на вещи с другого ракурса. В идеале, клиницисты и ученые могли бы научиться увидеть заново то, что изначально уже было до них, – и позволить этому направлять их к другим аспектам, которых они ранее не признавали.

Peter Zachar

Auburn University Montgomery, Montgomery, AL, USA

Автор хотел бы поблагодарить S. Lilienfeld за вдумчивые замечания к более ранней версии этого комментария.

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):294-295)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. Freud S. A general introduction to psychoanalysis. New York: Liveright, 1920.
3. Wender PH, Klein DF, Parnas J (eds). Mind, mood, and medicine. New York: Farrar Straus Giroux, 1981.
4. Engstrom EJ, Kendler KS. Am J Psychiatry 2015;172:1190-6.
5. Decker HS. The making of DSM-III: a diagnostic manual's conquest of American psychiatry. New York: Oxford University Press, 2013.
6. Zubin J, Salzinger K, Fleiss JL et al. Annu Rev Psychol 1975;26:621-71.
7. Spitzer RL. Schizophr Bull 1982;8:592.
8. Zachar P. In: Kendler KS, Parnas J (eds). Philosophical issues in psychiatry II: Nosology – definition of illness, history, validity, and prospects. New York: Oxford University Press, 2012:21-34.
9. Klein DF, Fink M. Am J Psychiatry 1962;119:432-8.
10. Callard F. Osiris 2016;31:203-26.

DOI:10.1002/wps.20558

Дименсии соответствуют данным, но могут ли врачи соответствовать дименсиям?

Статья Krueger и соавт.¹ является впечатляющей и всеобъемлющей. Можно сказать, что даже слишком всеобъемлющей, потому что обычно врачу будет трудно увязать свою клиническую практику с предлагаемыми практическими рекомендациями. Но выдвинутые аргументы научно неопровержимы; данные для большинства – если не всех – психических расстройств свидетельствуют о том, что их размерное описание ближе к истине, чем категориальное.

Основной раздел в этой статье, предназначенный для большинства читателей-практиков, – это «клинический перевод» (clinical translation), и здесь рабочая группа собирается особенно потрудиться. До какой степени, в зависимости от вашей отправной точки, размерная система может быть адаптирована, трансфор-

мирована или приспособлена к клиническому процессу принятия решений?

Существует интересная историческая параллель. В Великобритании в конце 1950-х и начале 1960-х годов происходила, как ее обычно называют, дискуссия Platt–Pickering, разгоравшаяся на страницах журнала *The Lancet*. В ней участвовали теоретический (дизайнерский) борец G. Pickering, в одном углу, против клинического (категориального) противника, R. Platt – в другом. Хотя не было никаких явных ударов до нокаута, дебаты представляли собой захватывающее зрелище, напоминающее выпады рапирами и контрудары двух суровых, но слегка несдержанных героев, всегда вежливых, но демонстрирующих недоверие к очевидной глупости другого.

Их дискуссия была посвящена классификации повышенного артериального давления. Лучше ли рассматривать его как непрерывную переменную² или описывать две категориальные группы населения: преобладающая – с нормальным артериальным давлением, и меньшая – с гипертензией³? Pickering сделал вывод, что артериальное давление является непрерывно распределенным признаком с отсутствием четкого разделения между ненормальным и нормальным уровнями. Platt настаивал на том, что люди с высоким артериальным давлением представляют собой отдельную группу, которая отражает заболевание – гипертензию, и это обстоятельство может быть потенциально объяснено генетическими особенностями; он предположил существование гена с менделевским доминантным типом наследова-

ния. Эта генетическая теория не была поддержана, и Pickering с группой отбросили старые аргументы: «Новая точка зрения, за которую мы и наши коллеги в значительной степени ответственны, заключается в том, что гипертоническая болезнь представляет собой количественное, а не качественное отклонение от нормы»⁴.

Она сильно перекликается с нынешней дискуссией о измерениях в психиатрии. В дискуссии Platt–Pickering, врачи – и, осмелюсь сказать, сам *The Lancet*⁵ – были на стороне Platt. В конце концов, если бы он был прав, это сделало бы их работу намного проще. Четкий категориальный диагноз всегда лучше, чем измерительная ерунда. Что должны сделать исследователи Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP) – так это показать врачу, что есть подлинная клиническая ценность в измерительном подходе, что это не ерунда. У нас есть несколько подсказок. Так, к примеру, в случае расстройства личности, которое вскоре должно стать измерительным диагнозом в МКБ-11 и рассматривается как подлинная смена парадигмы⁶, важно знать, что чем тяжелее расстройство, тем больше его постоянство и влияние на долгосрочное социальное функционирование⁷.

Но это только описывает прогноз. Может ли измерительная диагностика помочь в лечении? Опять же, у нас есть некоторые обнадеживающие результаты. Субклиническая депрессия не является формальным диагнозом, однако вызывает много страданий. Она легко размещается в рамках измерительного континуума и может являться подходящим состоянием для лечения, и в недавнем мета-анализе есть некоторые свидетельства, что психологические методы лечения являются эффективными в таких случаях⁸. Относится ли это и к медикаментозному лечению? Вероятно, нет, и для того, чтобы это стало возможным, видимо, на измерениях следует сконцентрировать основное внимание⁹.

Врачи, естественно, консервативны, когда дело доходит до диагноза и классификации, и перемены всегда сначала встречают сопротивление. Но если может быть показано, что существует определенное преимущество в измерительном подходе, что он может привести к лучшей и более точной организации, то он может получить одобрение. Вероятно, в первое время

было бы необходимо иметь параллельные системы, что позволит проводить сравнения между категориальными и измерительными подходами.

Но если не существует четких указаний для принятия решений, предлагаемых диагностической системой, то в клинической практике будут наблюдаться постоянные проблемы. Krueger и его коллеги справедливо отмечают, что недавние оригинальные предложения по Исследовательским критериям доменов (Research Domain Criteria), независимо от их значения для выявления нейробиологических конструкций, не помогают в процессе принятия таких решений. Хотя команда HiTOP может пойти дальше и преуспеть в своей цели «объединения структуры и процесса» в объяснении психопатологии, практикующий врач может лишь с удивлением смотреть на любую систему, которая, хоть и прочно основана на эмпирической науке, по-прежнему не дает ответов на ключевые вопросы. Когда начинается патология в пределах нормального диапазона? На каком этапе в измерительной системе основной диагноз является достаточным для начала вмешательства? Когда правильно рассматривать совместное появление расстройств как коморбидность или, напротив, как части одного и того же спектра (например, тревога–депрессия)?

Это вопросы не для академического обсуждения. Терапевтический прогресс часто происходит благодаря случайности, но мы также должны иметь систему классификации, которая помогает эмпирической науке сосредоточиться на конкретных аспектах эффективности. Так, вместо психиатрии, в настоящее время использующей «сборную солянку» из общих мероприятий в гетерогенных группах населения, приводящих к неоднозначным результатам, мы можем рассчитывать на появление «конкретного диагностически специфического результата» (focused diagnosis-specific gain). Возможное значение хинина при малярии было обнаружено случайно, но, поскольку малярия была четко определяемым заболеванием, было возможно, даже в середине 1860-х годов, показать, что все алкалоиды хинного дерева – хинин, хинидин, цинхонин и цинхонидин – являлись равно эффективными при лечении этой болезни. Помните, что в этот исторический период малярия выявлялась теми же способами, которые мы используем в психиатрии в настоящее время.

Исследователи HiTOP могут почувствовать, что участие в терапевтических и других областях вмешательств значительно превосходит пределы поставленных перед ними задач, но они должны быть осведомлены об их важности. Старейшей и самой успешной классификацией в психиатрии является измерительная классификация интеллектуальной недостаточности, основанная на IQ. Хотя она была справедливо модифицирована несколькими способами с учетом принятия во внимание адаптивного функционирования, уже более века эта классификация позволяет соответствующим образом определять, поддерживать и помогать людям в каждой из измерительных групп.

Так что же насчет долгосрочного исхода дискуссии Platt–Pickering, в которой, в общем, предполагалась победа Pickering? В настоящее время наиболее распространенным диагнозом в кардиологии согласно классификации МКБ-10 является гипертоническая болезнь, так что сторонники Platt теперь могут заявлять об определенной победе. Итак, будет ли считаться через 60 лет, что измерения победили, или психиатрическая классификация останется, по существу, такой же, как и сейчас? Если Krueger и его коллеги смогут предложить к рассмотрению более клиническое содержание, чтобы помочь науке, положение вещей, безусловно, изменится.

Peter Tyrer

Centre for Psychiatry, Imperial College, London, UK

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):295-296)

Библиография

1. Krueger R, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. Pickering G. Lancet 1960;275:170.
3. Platt R. Lancet 1959;274:1092.
4. Oldham PD, Pickering G, Fraser Roberts JA et al. Lancet 1960;275:1085-93.
5. Editorial. Lancet 1959;274:895-6.
6. Widiger TA, Oltmanns JR. Personal Ment Health 2016;10:120-2.
7. Tyrer P, Tyrer H, Yang M et al. Personal Ment Health 2016;10:76-83.
8. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A et al. Br J Psychiatry 2014;205:268-74.
9. Maj M. Br J Psychiatry 2011;199:85-6.

DOI:10.1002/wps.20559

HiTOP должна соответствовать требованиям использования МКБ, прежде чем сможет претендовать на ее замену

Как было описано Krueger и соавт.¹, подход, применяемый Консорциумом по Иерархической таксономии психопатологии (HiTOP) в попытке выявить базисные измерения психопатологии, очень важен. Я согласен, в частности, с непосредственной важностью выявления связей между клиническими выражениями психопатологии, нейронными механизмами и геномной изменчивостью и полагаю, что HiTOP, в этом отношении, вносит важный вклад.

В то же время я не верю, что HiTOP может быть успешным, применяясь в качестве единственного подхода. Как и в случае с Исследовательскими критериями доменов (Research Domain Criteria – RDoC), проектом Национального института психического здоровья США (US National Institute of Mental Health – NIMH), представляется важным не преувеличивать значение HiTOP или делать вид, что она описывает систему классификации *как таковую*, которая будет способна заменить МКБ или DSM в любой момент в ближайшем будущем. Несмотря на то что NIMH вернулся к своему первоначальному заявлению², уточняя, что RDoC на самом деле является основой для исследований³, в работе Krueger и соавт. совершается та же ошибка с HiTOP.

Эта статья также омрачена предвзятым повторением утверждения о том, что МКБ и DSM являются «основанными на консенсусе», «догматическими», «политическими» классификациями, в отличие от HiTOP, которая является «эмпирической» и «научной». Такие характеристики, хотя, возможно, и риторически полезны в продвижении нового подхода, на самом деле неточны, как, к примеру, с часто повторяемыми и ложными характеристиками DSM-I и DSM-II в качестве психоаналитических систем⁴, или первоначальные сообщения о RDoC, которые явно возлагали на DSM и косвенно на МКБ ответственность за отсутствие драматических прорывов в понимании этиологии психических расстройств и обеспечении надлежащего лечения². Похожее принижение в этой работе «догматических», в отличие от «эмпирических», систем классификаций, как представляется, основывается, весьма сомнительно, на фактах, что: а) МКБ-11 и DSM-5 (как и RDoC)

спонсируются организациями; б) экспертные рабочие группы разработали первоначальные предложения о внесении изменений в предыдущие версии классификаций; в) существовал институциональный спрос на некоторую степень преемственности разных версий.

Что касается первого пункта, развитие и поддержание международных классификаций в области здравоохранения и стандартизации диагностических процедур являются основополагающими конституционными функциями, возложенными на Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) в рамках международного соглашения 194 стран-участниц. Непонятно, почему «консорциум», не имеющий четкой формальной структуры управления или ответственного учреждения, делал бы HiTOP изначально лучшей классификацией в отношении этих задач. Что касается второго пункта, то явное обвинение рабочих групп как МКБ-11, так и DSM-5 заключалось в проведении достаточно тщательного анализа состояния имеющихся фактических данных. Однако Krueger и соавт. правы в том, что возможности преобразования классификаций были до некоторой степени ограничены принятием *априорных* элементов имеющейся структуры, таких как существование расстройств настроения и тревожных расстройств в качестве отдельных групп.

Большинство результатов, представленных в работе в поддержку иерархических измерительных моделей HiTOP, основаны на наборе взаимосвязанных методов, включая таксометрический анализ, анализ латентных классов, кластерный анализ и факторный анализ. В то время как они могут представлять собой мощные и сложные статистические инструменты, они не служат истине, как Венера, выходящая из пены (отсылка к картине «Рождение Венеры». – Прим. перев.). Они по-прежнему требуют интерпретации экспертов. Тот факт, что структура управления HiTOP и заданные критерии оценки не являются очевидными или явными (по крайней мере, на основании этой работы), не означает, что доказательства не обобщаются и не интерпретируются на основе экспертных суждений.

Что касается ВОЗ, требование о явной преемственности между МКБ-10

и МКБ-11, как минимум в форме четкой перекрестной связи, основывается на одной из основных целей МКБ – обеспечить основу для сбора и представления статистических данных в сфере здравоохранения, равно как и на необходимости в лонгитюдной глобальной, национальной и местной медицинской информации. Правительства стран – участниц ВОЗ все шире интегрируют МКБ в клинические процессы и вопросы, связанные со страховым покрытием и возмещением стоимости медицинских услуг, с социальными услугами и сферой назначения пособий по нетрудоспособности⁵, и также заинтересованы в непрерывности медицинской информации и длительном применении законов и существующих правил. Как бы то ни было, в этой работе прослеживается недостаточное ознакомление с функционированием ВОЗ и целями МКБ-11. Несмотря на то что Krueger и соавт. в своих негативных характеристиках описывают и МКБ-11, вся конкретная информация в этой работе о «традиционных», «догматических» классификациях взята из DSM-5. Это, возможно, отражает тот факт, что только десять из 45 авторов статьи родом не из США, а из развивающихся стран в этом списке нет ни одного автора.

На самом деле ВОЗ не «утверждает, через традиции и общепризнанный авторитет, что психопатологические симптомы организованы в дискретные диагностические образования». Не так давно мы четко и подробно писали о том, что измерительные подходы лучше соответствуют наблюдаемым данным³. Категориальная природа МКБ является необходимой для ее применения в мировой статистике здравоохранения и во многих случаях ее использования в клинических условиях (например, право на получение, выбор лечения). В большинстве стран оказание медицинских услуг, за исключением периодических осмотров и профилактических услуг, возможно лишь при условии наличия надлежащего диагноза. Другие существенные решения, как правило, являются категориальными (да/нет); даже если информация, которая лежит в их основе, является измерительной, должно быть установлено пороговое значение. Включение психических расстройств в МКБ способ-

стует координации с классификацией других расстройств, а также поиску схожих механизмов этиологии, патофизиологии и коморбидности болезненных процессов. Это также служит основой для равенства психических расстройств с другими видами состояний здоровья⁵. Психические расстройства в МКБ-11 должны следовать тем же структурным и таксономическим правилам, что и остальные классификации.

В рамках ограничений, связанных с категориальной системой, в МКБ-11 проделана значительная работа по интеграции размерных конструкций в классификацию психических расстройств, что стало возможным за счет особых конструктивных нововведений по сравнению с МКБ-10. Одним из примеров, обсуждаемых в статье, является включение размерной классификации расстройств личности^{6,7}. Аналогичным образом, формы шизофрении по МКБ-10 (например, параноидная, гебефреническая, кататоническая) были заменены рейтинговой оценкой симптомокомплексов (например, позитивных симптомов, негативных симптомов, когнитивных симптомов), которые могут быть применены ко всем первичным психотическим расстройствам⁸. Категория тревожной депрессии, базирующаяся на двух коррелирующих, но различных измерениях, была включена в версию классификации психических расстройств МКБ-11 для учреждений первичной

медицинской помощи⁹. Эти нововведения подтолкнули МКБ-11 в направлении, предусмотренном HiTOP, но вполне возможно, что они могут рассматриваться как подход более сложный, чем чисто категориальный, который они заменяют, что может вызвать сопротивление среди врачей и систем здравоохранения.

Хотя ВОЗ, как представляется, напрямую сталкивается с этой проблемой в рамках структурных и таксономических ограничений МКБ, существует значительный объем информации, который HiTOP может принять к сведению для облегчения дальнейших преобразований такого рода. Если предположить, что были определены корректные измерения, все еще необходимо проделать большую работу, чтобы перевести результаты исследований, полученные на групповом уровне, в показатели и границы, которые являются прогнозируемыми на индивидуальном уровне³. Несмотря на то что Krueger и соавт. утверждают «большую относительную практическую и эмпирическую точность непрерывных концептуализаций психопатологии», очень мало работы было проведено в целях разработки инструментов, которые могут быть продемонстрированы в качестве надежной основы для принятия медицинских решений в конкретном случае.

Любая размерная система, которая будет стремиться заменить «догматические» классификации,

должна будет продемонстрировать, что она подходит для выполнения всего ряда функций, для которых в мире используется МКБ.

Geoffrey M. Reed

Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Мнение, выраженное в этом комментарии, является личным мнением автора и не обязательно отражает официальные взгляды или позицию ВОЗ.

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А.

(World Psychiatry 2018;17(3):296-298)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. Insel T. Transforming diagnosis. <https://www.nimh.nih.gov>.
3. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. Psychol Sci Public Interest 2017;18:72-145.
4. Cooper R, Blashfield RK. Psychol Med 2016;46:449-56.
5. International Advisory Group for the Revision of ICD-10 Mental and Behavioural Disorders. World Psychiatry 2011;10:86-92.
6. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Lancet 2015;385:717-26.
7. Hopwood CJ, Kotov R, Krueger RF et al. Personal Ment Health 2018;12:82-6.
8. Gaebel W. Schizophr Bull 2012;38:895-8.
9. Goldberg DP, Reed GM, Robles R et al. J Affect Disord 2017;213:199-206.

DOI:10.1002/wps.20560

«Выплеснуть ребенка вместе с водой из ванны»? Концептуальные и методологические ограничения подхода HiTOP

Более сложные исследования размерной и иерархической структуры психопатологии высшего порядка стали захватывающим дополняющим способом разработки улучшенной классификации психических расстройств и снижения артефактной коморбидности.

Впечатляющая работа Консорциума по Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP), изложенная в их программной статье¹, свидетельствует о значительных достижениях по сравнению с предыдущими предположениями и подчеркивает потенциал таких подходов не только для улучшения будущих классификационных моделей с повышенной прак-

тичностью для исследований и практики, но и для разработки усовершенствованных психометрических инструментов оценки психопатологических показателей. Однако, поскольку на первый взгляд такой подход может показаться впечатляющим, необходимо указать на ряд ограничений, которые предостерегают от использования этой модели.

На концептуальном уровне мы подчеркиваем, прежде всего, что коморбидность является не «проблемой», а клинической характеристикой пациентов, значимой для их лечения и ведения². Убеждение в том, что люди страдают только от одного основного состояния, неправдоподобно и вводит в заблуждение. Ценность подхода

Консорциума HiTOP может заключаться в уменьшении определенной степени так называемой «артефактной» коморбидности, возникающей из-за перекрывающихся критериев, существующих в современных классификационных системах.

Во-вторых, предложенная иерархическая структурная модель имеет серьезное ограничение: она основана почти исключительно на традиционных инструментах оценки (размерные шкалы, интервью), используемых в одномоментных исследованиях. Оставляя в стороне обширный спектр присущих им общих психометрических проблем, мы подчеркиваем, что такие шкалы просто отражают субъективно-словесный «моменталь-

ный» (snapshot) «снимок» уровня дистресса в связи с симптомами, о которых человек сообщает во время обследования. Хотя такой «снимок» и может быть необходим для первого «субъективного» (impressionistic) этапа синдромальной диагностики, он, безусловно, не позволяет принять решение о диагнозе и соответствующем лечении без учета анамнеза пациента (например, депрессивные синдромы не могут быть приравнены к диагнозу большой депрессии, или даже любого аффективного расстройства, или диагнозу психического расстройства вообще).

В-третьих, подход HiTOP не освещает должным образом природу психических расстройств как дисфункций – до сих пор недостаточно понимаемых – основных психологических процессов, а также связанных с ними «небольших отклонений» (perturbations) в функционировании мозга на клеточном и системном уровне³. Первые участвуют в проявлении поведенческих, когнитивно-аффективных и соматических симптомов, используемых в настоящее время для определения психических расстройств. А «небольшие отклонения» (perturbations) лучше всего описываются как различные типы периодически возникающих дисфункций в сложных структурно-функциональных нейронных цепях, участвующих в обработке информации и регуляции эмоций.

Выявление общих причинно-следственных связей имеет ключевое значение для совершенствования диагностической системы. Они позволяют выявить факторы и механизмы, ответственные за возникновение, прогрессирование и поддержание психических расстройств. Предлагаемые модели, основанные на таких механизмах, служат руководством для совершенствования методологий исследований и разработки более эффективных вмешательств, направленных на прерывание причинно-следственных связей³.

Многообещающими примерами являются исследования психозов. В рамках моделей клинического стадирования могут быть оценены состояния риска или симптоматические состояния пациентов для получения целевых мероприятий, охватывающих период от первичной выборочной профилактики в бессимптомных подгруппах (стадия 0), в группах высокого риска (1-я стадия), в начале лечения при первом эпизоде (2-я стадия) или рецидиве психотических пациентов (3-я стадия), до поддерживающей терапии пациентов с непрерывным течением расстройств (4-я стадия)⁴.

Подобные модели существуют также для других аспектов психопатологии, таких как тревога, депрессия или употребление психоактивных веществ, обеспечивая конкретное руководство по ранним целевым вмешательствам. В модели «прогрессирование симптомов – развитие коморбидности»^{3,5} делается акцент на ранних признаках и симптомах страха и тревоги в развитии психопатологии и проводится стадирование, основанное на «коморбидном» развитии симптомов от ограниченных проявлений, наблюдающихся в детстве, до более сложных диагностических сочетаний (множественные тревожные расстройства, коморбидная депрессия и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ), возникающих позже в подростковом или взрослом возрасте. Помимо целого ряда факторов уязвимости на различных уровнях и в различные периоды развития, первоначальное психопатологическое расстройство само по себе влечет за собой причинно-следственный каскад (например, усиление эмоционального снижения и пассивности из-за депрессии, способствующей избеганию)⁶. Данная модель оказывает прямое влияние на разработку терапевтических и профилактических мероприятий.

Таким образом, первый нюанс таксономий высшего порядка, аналогичных предложенным консорциумом HiTOP, заключается в том, что они, в лучшем случае, дополняют описательные доказательства, которые могут оказаться полезными в снижении артефактной коморбидности. Однако они не отражают истинно динамического характера развития психических расстройств и даже могут служить препятствием для разработки более эффективных вмешательств, направленных на причинно-следственные связи.

Что касается *методологических ограничений*, то здесь мы не ссылаемся на многочисленные математические и статистические ограничения размерных и иерархических подходов высшего порядка, требующих осторожности^{7,8}. Помимо этого, наиболее убедительные доказательства против таких моделей поступают из проспективно-продольных исследований, выявляющих неустойчивость предполагаемой структуры и спектров высшего порядка с течением времени⁷. Вдоль оси развития структура измерений высшего порядка существенно изменяется как внутри факторов, так и вдоль спектров. Предположение о том, что такая нестабильность может быть вызвана ограниченной надежностью оценок, является неправдоподобным и, фактически, также противоречит таким моделям высшего порядка в целом.

Кроме того, утверждение о том, что размерные измерения являются более выгодными в сравнении с категориальными данными, тривиально. Они просто предоставляют больше информации и поэтому предпочтительны при любом подходе⁹. Предположение, что иерархические структурные модели, основанные на размерных данных, могут сами по себе привести к улучшению классификации психических расстройств и «решить проблему коморбидности», сравнимо с «выплескиванием ребенка с водой из ванны» и затеняет важные вопросы, учитывая лежащие в основе предположения и отсутствие соображений в области развития. Это не делает недействительными дополнительную полезность и потенциал таких подходов, но предполагает, что эти модели, в лучшем случае, дополняют другие принципы и источники доказательств.

Несомненно, что по сравнению с предыдущими, более простыми, моделями модель HiTOP имеет большую широту и специфичность, например спектры для расстройств мышления и отрешенности (detachment). Однако расширения также вызывают новые несоответствия, такие как повышение «дистанции» между внутренними и внешними измерениями, хотя внешние расстройства могут включать предшествующие внутренние механизмы (и наоборот). Более того, насколько бы привлекательным и впечатляющим ни было визуальное изображение новой таксономии психопатологии, использование новых слов для обозначаемых ранее другим способом понятий может увеличить риск того, что уже установленные результаты исследований не будут учтены в будущем.

Кроме того, «соматоформные» диагнозы (исключенные из DSM-5) вновь вводятся при отсутствии обоснования. Этот конкретный кластер также служит примером того, как трудно (даже кросс-секционно) обнаружить общую взаимосвязанную структуру психопатологии. Соматоформные синдромы дифференцированно (т. е. по полу и возрастной группе) связаны с широким спектром состояний, которые разбросаны по модели HiTOP (тревога, психоз, гипомания, посттравматическое стрессовое расстройство и многие другие диагнозы, не упомянутые в данных рамках)⁷, что затрудняет реализацию этой модели.

Таким образом, размерные и иерархические модели психопатологии высшего порядка, такие как амби-

циозная модель HiTOP, являются, в лучшем случае, дополнительным способом разработки улучшенной классификации психических расстройств для исследований и практики. Их потенциальная ценность заключается в снижении артефактной коморбидности и получении улучшенных инструментов психометрической оценки для поперечных исследований.

Тем не менее HiTOP дает мало конкретных указаний в направлении к нашей конечной цели, а именно – к классификации психических расстройств на основе причинных факторов и механизмов, участвующих в первоначальном развитии психопатологических изменений и их прогрессированию с течением времени. Присущая ей слабость по-прежнему заключается в повышенном внимании к поперечным данным о психопатологии и в игнорировании динамических путей развития

и дифференциально-диагностических вопросов, связанных с лечением и ведением пациентов.

Hans-Ulrich Wittchen^{1,2}, Katja Beesdo-Baum^{1,3}

¹Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany;

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Germany; ³Behavioral Epidemiology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

(World Psychiatry 2018;17(3):298-299)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.

2. Fava GA, Tossani E, Bech P et al. Int J Methods Psychiatr Res 2014;23:92-101.
3. Wittchen H-U, Knappe S, Andersson G et al. Int J Methods Psychiatr Res 2014;23:28-40.
4. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psychiatry 2017;16:251-65.
5. Shear MK, Bjelland I, Beesdo K et al. Int J Methods Psychiatr Res 2007;16(Suppl. 1): S52-64.
6. Beesdo K, Bittner A, Pine DS et al. Arch Gen Psychiatry 2007;64:903-12.
7. Wittchen H-U, Beesdo-Baum K, Gloster A et al. Int J Methods Psychiatr Res 2009;18:189-203.
8. Wittchen H-U, Beesdo K, Gloster AT. Psychol Med 2009;39:2083-9.
9. Wittchen H-U, Höfler M, Gloster AT et al. In: Regier DA, Narrow WE, Kuhl EA et al. (eds). The conceptual evolution of DSM-5. Washington: American Psychiatric Publishing, 2010:119-43.

DOI:10.1002/wps.20561

Диалектика качества и количества в психопатологии

Krueger и соавт.¹ представили оригинальный и многообещающий взгляд на вечное разделение категориального и дименсионального подходов к концептуализации и классификации психопатологических феноменов.

В письме от имени недавно учрежденного Консорциума по Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP) критикуется «официальная нозология», особенно иллюстрируемая в DSM-5. Последнее издание критикуется за «авторитарность», руководимую психиатрами, и зависимость от «социополитических» взглядов в сохранении и преподнесении безапелляционных воззрений на психопатологию как на состоящую из дискретных научно обоснованных объектов или таксонов. В противоположность этому, авторы подчеркивают значительные практические преимущества принятия альтернативных взглядов на психопатологию как континуума количественных вариаций, которые могут быть иерархически организованы в несколько спектров высшего порядка и дименсии.

Krueger и соавт. утверждают, что недавние исследования методологически превосходят предшествующие, воодушевленно поддерживая количественно-дименсиональную модель психопатологии, и считают, что последняя подходит для повсеместного внедрения в клиническую практику. Они настаивают на помещении этой

модели классификации психопатологии на «эмпирическую площадку» вместо увековечивания «традиционной» нозологии, представленной ревизией DSM.

Множество доказательств в пользу этих планов происходит из сравнительного количественного обзора опубликованных таксометрических исследований Haslam и соавт.². Этот обзор основывается на детальном исследовании и вторичном анализе 177 статей, которые в сумме сообщают всего о 39,9% таксономических результатов. Как бы то ни было, авторы приходят к выводу, что после статистического контроля смещения «истинная» распространенность таксономических находок составила лишь 14%, включая преимущественно домены шизотипии, аутизма и расстройств зависимости. Они утверждали, что историческое улучшение в методологии качественных таксометрических исследований, особенно использование симулированного сравнения данных и приближения с помощью кривых, способствовали заметному снижению таксономических находок.

Существует две возможные опасности этого метода аргументирования. Во-первых, чистый статистический анализ и интерпретация информации не заменят хорошо разработанного реального сравнительного исследования клинической популяции, оцениваемой как согласно иерархической

дименсиональной модели, так и «традиционной» категориальной нозологии МКБ-10 и DSM-5. Конечные критерии в таком гипотетическом исследовании должны включать выбор лечения, прогноз, функциональный статус участников.

Мое второе предостережение касается применимости количественной дименсиональной схемы к основной массе психотических расстройств (косвенно упомянутых в статье Krueger и соавт.). Исторически эволюция классификаций этих расстройств прошла путь, противоположный таковому для непсихотических расстройств. Теория «единого психоза» доминировала в европейской психиатрии с середины XIX в. и ассоциируется с именами своих сторонников – А. Zeller и его первых критиков – W. Griesinger и K. Kahlbaum. Она постулировала наличие континуума различных стадий единого болезненного процесса, завершающегося, в конечном итоге, полным распадом психических процессов. Оно противоречило истокам, в которых Е. Kraepelin синтезировал три предшествовавших объекта – гебефреническую, кататоническую и параноидную дименсию – в единую концепцию и предложил в 1896 г. дихотомию унитарного спектра в дискретные объекты: раннее слабоумие и маниакально-депрессивный психоз. Описанная в 1908 г. Е. Bleuler шизофрения далее стала фигурировать как «группа

шизофрений», разбитая К. Leonhard на систематизированные и несистематизированные формы, каждая из которых содержала много отдельных подтипов.³ Примечательно, что недавно возрожденная модель континуума психических расстройств⁴ была раскрытирована как «научно не доказанная и клинически непрактичная»⁵.

В таком случае я должен изложить свою собственную точку зрения на проблему: может ли классификация психических расстройств быть биологически надежной? Это сомнительно, по крайней мере, в обозримом будущем, поскольку: а) объекты, классифицируемые в психиатрии, являются пояснительными концепциями, т. е. абстрактными объектами, а не физическими организмами; б) таксономические единицы «расстройств» в DSM-IV, DSM-5 и МКБ-10 не образуют иерархию; в) настоящая психиатрическая классификация не содержит экстраординарных, высокоуровневых или организующих концепций. Оставив в стороне неприятный вопрос валидности категорий, критерии для оценки психиатрических классификаций должны в действительности быть сфокусированными на прагматичности их клинической актуальности и полезности⁶: это способность различать синдромы и степени их выраженности у индивидуальных пациентов; адаптиро-

ванность к различным популяциям и культурным особенностям; надежность; интуитивная простота применения и снижение стигматизации. Я предполагаю, что количественный/дискреционный и таксономический/дискретный подходы классифицирования психических расстройств будут оставаться диалектически взаимосвязанными, как «инь» и «янь».

Методологический инструментарий, в высшей степени подходящий для эмпирических исследований, – это шкала анализа математической принадлежности скрытых структур⁷ (GoM), которая позволяет объединять клинические и/или нейрокognitive измерения в компактные числа «чистых типов» (таксонов), которые отражают неопределенные наборы, а не дискретные категории, и устанавливает для каждой индивидуальное количественное аффинитивное значение, индексируя степень его/ее степень сходства с каждым из таксонов. Моя исследовательская группа использовала GoM для разделения больших когорт пациентов с шизофренией на подтипы, основанные на нейрокognitive показателях, и устанавливала принадлежность каждого пациента к какому-либо таксону⁸.

Мне напомнили постулат Гегеля⁹ о переходе («фазовый сдвиг») количественных изменений в качественные, а

затем к новому качеству. Это резюмирует мои впечатления о стимулирующей аргументации, представленной в работе Krueger и соавт.

Assen Jablensky

Division of Psychiatry, University of Western Australia School of Medicine, Perth, WA, Australia

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;18(3):300-301)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Psychol Med 2012;42:903-20.
3. Leonhard K. Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology. Wien: Springer, 1999.
4. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. Psychol Med 2009;39:179-95.
5. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM et al. Br J Psychiatry 2010;197:423-5.
6. Kendell R, Jablensky A. Am J Psychiatry 2003;160:4-12.
7. Woodbury MA, Manton KC. Soc Methods Res 1978;18:126-63.
8. Hallmayer J, Kalaydjieva L, Badcock J et al. Am J Hum Genet 2005;77:468-76.
9. Hegel GWF. Phenomenology of spirit. Oxford: Oxford University Press, 1977.

DOI:10.1002/wps.20562

После провала DSM: клинические исследования психиатрического диагноза

Начиная с 1980 г. и по настоящее время клинические испытания психиатрических диагнозов проваливаются. В эпоху DSM-III клинические испытания нозологии были неактуальны. Несмотря на заявления, выдвинутые в 1980 г. вместе с DSM-III, диагностическая надежность не привела к диагностической достоверности, поскольку надежность становилась самоцелью. Психиатрическое профессиональное сообщество поздравило себя с принятием консенсуса в вопросе определения диагнозов и отказалось от дальнейших изменений. Такое положение дел сохранялось в период разработки и внедрения DSM-IV, внесение каких-либо коррективов случалось редко, было обосновано, как правило, изменением общественного мнения и не было подтверждено в ходе реплицируемых научных исследований. Даже незначительные изменения встречали яростное сопротивление, несмотря на

разумные научные данные в их поддержку¹.

Грубо говоря, самым серьезным препятствием для научного прогресса был и остается принцип диагностической систематики DSM. В 1980 г. классификация DSM-III представлялась продвинутой и способствующей развитию психиатрии, предложив четкие критерии заболеваний для объективизации исследований. Сейчас оказывается, что DSM-5 основывается на научно не обоснованных определениях, которые профессиональное сообщество отказывается приводить в соответствие с научными исследованиями.

Такую точку зрения можно назвать еретической, поскольку она все еще не принимается Американской психиатрической ассоциацией (APA). Тем не менее не вся американская психиатрия согласна с APA. Руководство Национального института психического здо-

ровья США (US National Institute of Mental Health – NIMH) решительно критиковало DSM-5 после публикации и объявило, что больше не будет финансировать исследования с использованием критериев DSM. Вместо этого руководство NIMH предложило альтернативный подход к исследованиям с использованием Исследовательских доменов критериев (Research Domain Criteria – RDoC).

Основная проблема этого подхода заключается в том, что он вообще отказывается от клинических исследований диагноза, утверждая, что исследования должны начинаться с концепций, основанных на патологии мозга. Обе крайности сомнительны: подход DSM является клиническим, но ненаучным; подход NIMH является научным, но не клиническим. Профессия по-прежнему ожидает научного подхода к клиническим испытаниям критериев диагнозов.

В статье Krueger и соавт.² предлагается возможный выход из этого сложившегося затруднительного положения. Ключевые лидеры консорциума приняли участие дискуссии для преодоления разногласий относительно личностных черт и расстройств личности в DSM-5³. Полагаясь на результаты научных работ, они настаивали на изменении концепции расстройств личности в пользу диагностики личностных черт. Их идея провалилась. Теперь они инициировали создание консорциума для проведения и продвижения эмпирической теории в психиатрии. Этот проект давно назрел.

Современная дилемма была предсказуемой. Вспомним ранних критиков DSM, таких как Н. van Praag. В 1993 г., когда процесс внедрения DSM-IV шел полным ходом, он писал: «Сегодняшняя классификация психических расстройств столь же запутанна, как и 30 лет назад. С учетом всех обстоятельств ситуация ухудшается. Тогда психиатры, по крайней мере, знали, что воцарился диагностический хаос, и зачастую не преувеличивали значимость и состоятельность каких-либо диагнозов. Теперь же хаосу присвоили коды и, следовательно, он просто стал менее заметен... Нет ничего плохого в том, чтобы основывать первый проект действующей таксономии на экспертном заключении... Однако нужно было воздерживаться от дальнейшего движения по этому пути. Тем не менее это именно то, что произошло... Я твердо убежден, что: 1) необходимо незамедлительное объявление моратория на любые дальнейшие экспертные оценки диагноза... и 2) будущие изменения должны быть основаны только на результатах научных изысканий».

Важнейшим изменением идеологии DSM станет отказ от концепции иерархии диагнозов, на дискуссионном основании – мы не можем иметь иерархию заболеваний, этиологии которых неизвестна. Если мы не знаем причин заболеваний, мы не можем сказать, какие из них следует диагностировать в первую очередь. Эта точка зрения приводит к мысли о важности дифференциации заболеваний со множеством симптомов от заболеваний с малочисленными симптомами. Если симптом возникает как один из двадцати в рамках одной болезни и как один из двух в другом заболевании, то наличие первой болезни должно быть исключено до того, как будет диагностирована вторая. Диагностировать «коморбидное» паническое расстройство каждый раз, когда у кого-то есть паническая атака при депрессивном или маниакальном эпизоде, необоснованно с точки зрения биологии. Пани-

ческие симптомы часто вызваны аффективными состояниями, а не отдельными независимыми заболеваниями. Мы уже применяем этот подход для бреда и галлюцинаций; если они происходят при аффективных состояниях, мы не диагностируем шизофрению. Такой подход является исключением в систематике DSM, эта логика не применяется для диагностики других психопатологических состояний.

Следовательно, можно очертить две проблемы: это, по меткому выражению все того же van Praag, склонность к «нозологомании»⁵ (созданию научно непригодных диагностических определений) и огромное количество ложных «коморбидных заболеваний»⁶.

Понятие «коморбидное заболевание» было введено в 1970 г. Фейнштейном для обозначения наличия двух независимых, не связанных между собой диагнозов⁷. Одновременное присутствие тревоги и депрессии не считается коморбидностью; либо они являются симптомами одного и того же состояния (например, невротической депрессии), либо их связь причинно-следственная (при смешанной депрессии, когда тревога вызвана смешанным состоянием).

Иерархия, предложенная указанным консорциумом, исходит из данных литературы о личности и включает понятия, которые могут иметь отношение к аномалиям личности, но не для аффективных или психотических расстройств. Вероятно, в любом случае имеет значение степень выраженности проявлений, но, возможно, по-разному. Например, клинические исследования поддерживают дихотомию между шизофренией и маниакально-депрессивным психозом. В то же время экстернализирующие/интернализующие понятия не отражают большинство симптомов маниакально-депрессивной болезни, например смешанных состояний. Понимание «мании» как «интернализующего» расстройства¹ вызывает сомнения. Различие между биполярной болезнью и «однополярной» депрессией принимается в иерархической таксономии, хотя это различие недостаточно обоснованно, даже в лучших доступных клинических исследованиях.

Таким образом, предложение количественной иерархии в целом приветствуется, но ее создание требует большего внимания к некоторым клиническим исследованиям, данные которых не были включены в таксономическую систематику, представленную в статье Krueger и соавт.

Альтернативный подход, основанный на исследованиях аффективных и психотических расстройств, был

предложен еще в 1970-х годах⁸. Я предложил модернизированную версию этого подхода⁹, согласно которому иерархия психопатологии будет включать в себя маниакальные состояния (биполярное расстройство) в верхней части диагностической пирамиды, затем депрессивные состояния (униполярная депрессия), затем шизофрению, затем тревожные расстройства (например, обсессивно-компульсивное расстройство), затем личностные расстройства (например, пограничное и антисоциальное), затем дефицит внимания и узко определенные диагнозы (такие как расстройства пищевого поведения или парафилии). Общая концепция заключается в том, что более высокие по иерархии условия являются полисимптоматическими и приводят к снижению значимости симптомов нижних уровней в иерархии, и поэтому первое должно быть исключено до того, как будут диагностированы последние.

Это стандарт общемедицинского обучения. Клиническое мышление подразумевает способность распознавания симптомов для постановки диагноза, а не подгонку симптомов под критерии заболевания, как предлагается во всех версиях DSM после третьего пересмотра. Дифференциальная диагностика в рамках иерархии будет проводиться путем исключения диагнозов вышестоящих уровней. Систематика DSM построена на противоположном подходе, что является веским доказательством важного наблюдения: несмотря на заявления многих из постмодернистских и антибиологических критиков DSM, она вовсе не является «медицинской моделью». Фактически, судя по ее структуре, она довольно анти-медицинская.

В целом, усилия Krueger и его коллег очень полезны, но по существу ограничены концепциями личностных расстройств. Если расширить охват за счет аффективных и психотических состояний, это может открыть для нашей профессии путь к лучшей клинической нозологии в будущем, а DSM останется в отражении зеркала заднего вида.

S. Nassir Ghaemi

¹Tufts University and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)
(World Psychiatry 2018;17(3):301-302)

Библиография

1. Ghaemi SN. World Psychiatry 2013;12:210-2.
2. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
3. Zachar P, Krueger RF, Kendler KS. Psychol Med 2016;46:1-10.
4. van Praag HM. Make-believes in psychiatry or the perils of progress. New York: Brunner Mazel, 1992.
5. van Praag HM. World J Biol Psychiatry 2000;1:151-8.
6. van Praag HM. Br J Psychiatry 1996;168(Suppl.30):129-34.
7. Feinstein AR. J Chronic Dis 1970;23:455-68.
8. Surtees PG, Kendell RE. Br J Psychiatry 1979;135:438-43.
9. Ghaemi SN. Mood disorders: a practical guide, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007.

DOI:10.1002/wps.20563

Интернализированные расстройства: целое больше, чем сумма частей

Консорциум по Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP) является группой исследователей, работающих, чтобы улучшить эмпирическую классификацию психопатологии. В предыдущем номере этого журнала они опубликовали краткий отчет о работе Консорциума¹, а сейчас они выдвигают положение о цели и сводку результатов прогресса работы².

Практики в области психического здоровья работают, основываясь на том, что каждое психическое расстройство является отдельной категорией: у Mrs. Smith – паническое расстройство, у Mr. Brown – большое депрессивное расстройство, – и полагают, что лечение и дальнейшее течение заболевания будет, разумеется, вытекать из диагноза. На одном уровне это подходяще и необходимо для правильной тактики лечения отдельного пациента, но на более высоком уровне это неверно: определяющие симптомы каждого психического расстройства существуют в многомерном измерении, которое проявляется, начиная с очень умеренных и неполных явлений, не приводящих в выраженной дезадаптации, и заканчиваясь очень тяжелыми и выраженными признаками, которые значительно мешают жить, причиняют страдание и несовместимы с благополучием.

Классификации психических расстройств – DSM-5 и ICD-10 – являются, на самом простом уровне, определением порога, при достижении которого комплексы симптомов становятся в достаточной мере полными, инвалидизирующими или болезненными, являясь предметом клинического интереса специалиста и индикатором потребности в лечении. Точка в измерениях, которая определяет степень тяжести, не измеряется никакими внешними замерами, такими как стремительные изменения в патофизиологии, или дистресс, или ограничение жизнедеятельности. Порог для диагноза в каждой классификации создается

экспертами, собравшимися, чтобы установить это, и в результате является несколько необоснованным. Поэтому существует широко распространенное мнение, что психические расстройства более правильно описывать многомерно, а не категориально, и в 2008 г. два участника, которые позже присоединились к Консорциуму HiTOP, организовали встречу и издали конструктивную книгу – *Dimensional Approaches in Diagnostic Classification* – как часть работы по оптимизации исследовательской программы для DSM-5³.

Мультивариантное исследование установило, что скрытая общая ответственность – интернализация – вызывает более высокие уровни сочетанных расстройств настроения и тревожности, и этот вывод был повторно получен также и в большом количестве других исследований на других выборках и других культурах (отметим, что половина людей, у которых отмечаются критерии тревожности или депрессивного расстройства, имеют второй диагноз, а у четверти встречаются критерии трех или большего числа диагнозов).

Например, в рамках Консорциума HiTOP Eaton и соавт.⁴ создали модель семи интернализированных расстройств в национальной репрезентативной выборке из 43 093 человек. В исследовании использовалось структурированное диагностическое интервью, оптимизированное для охвата определяющих характеристик DSM-IV для этих расстройств. Было обнаружено, что двухмерные (дистресс–страх) описательные структуры для интернализации подходят лучше и воспроизводятся через исследование пола, многократные исследования, в исследованиях на протяжении всей жизни и в 12-месячной перспективе. Эти интернализированные симптомы, а не индивидуальные психические расстройства, позволили более точно предсказать будущую интернализированную патологию, попытки суицида, стенокардию и язву.

Waszczuk и соавт.⁵ провели исследование, основанное на «Интервью для оценки симптомов расстройств настроения и тревоги» (Interview for Mood and Anxiety Symptoms), которое оценивало, без обычных отклонений в сторону, симптомы эмоциональных расстройств по DSM-IV и ICD-10 и других проявлений эмоциональных расстройств, таких как безнадежность, отчаяние, потеря либидо, социальная самоизоляция и самоповреждения. В серии анализов, которые варьировали от компонентов симптомов до скрытых структур, они сообщали, что многомерные диагнозы являются лучшими предикторами функционирования, чем категориальные диагнозы DSM-IV, даже несмотря на то, что нарушение может быть явно включено в клинические диагнозы, но не является частью этих симптомов.

В этой работе было сделано два вывода. Во-первых, рассмотрение групп расстройств может быть более информативным, чем рассмотрение индивидуальных диагнозов. Во-вторых, открытие исследований, включающих симптомы, не вошедшие в классификацию, может указывать на новые расстройства или новые способы распределения существующих расстройств, а также уменьшать цикличность повторных анализов данных из интервью, созданных для обновления существующих классификаций.

Была другая работа Консорциума HiTOP по независимости классификации, которая имеет отношение к нынешнему обсуждению. Как часть работы для DSM-5 и ICD-11, рабочая группа⁶, включающая двух членов, которые позже присоединились к ассоциации HiTOP, выяснила пригодность метаструктуры, основанной на 11 доказательных критериях, включающих в себя клинические характерные особенности и факторы риска (такие как общие генетические факторы риска; близкие отношения; общие специфические факторы риска окружающей среды; общие нейронные субстраты; общие биомаркеры; общие

темпераментные antecedentes; общие нарушения когнитивного и эмоционального процесса; симптомы эквивалентности; высокая частота сопутствующих заболеваний; течение расстройств; ответ на лечение). Расстройства в DSM-IV были распределены по пяти кластерам в качестве начальной основы. Команды экспертов затем сделали обзор литературы, чтобы определить внутрикластерную схожесть по 11 предопределенным валидизированным критериям и установили, что эта схожесть была неизменно выше, чем межкластерная схожесть.

Пять кластеров были такими: нейроркогнитивные (идентифицируемые преимущественно нарушениями нейронного субстрата); связанные с неврологическим развитием (идентифицируемые преимущественно из-за раннего и продолжающегося когнитивного дефицита); психозы (идентифицируемые преимущественно клиническими чертами и биомаркерами для дефицита обработки информации); эмоциональные/интернализированные (идентифицируемые преимущественно темпераментными antecedentesми негативной эмоциональности) и экстернализированные (идентифицируемые преимущественно темпераментными antecedentesми расторможенности). Рабочая группа приняла во внимание то, что будет иметь значение для клинической практики, общественного здравоохранения и значительно для принятия этих основ как

организационных принципов. Порядок глав в DSM-5 был изменен, чтобы отразить этот факт.

Компьютерная когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) имеет длинную историю, сконцентрировавшую свое внимание на интернализированных расстройствах как группе. Newby и соавт.⁷ идентифицировали семнадцать рандомизированных контролируемых исследований. Результаты показали, что «трансдиагностическая» КПТ превзошла контрольные условия во всех оценках результатов в последующей обработке, с большим объемом эффекта для депрессии ($g=0,84$) и умеренным эффектом для тревожности ($g=0,78$) и качества жизни ($g=0,48$), сопоставимые с преимуществами, наблюдаемыми в специфических диагностических исследованиях⁸.

Позже, также используя «трансдиагностическую» компьютерную КПТ, Mewton и соавт.⁹ определили изменения в интернализированных концепциях, используя пролонгированные латентные структуры с характерными чертами, которые сравнивали значение интернализированного фактора в подготовке к лечению и после курса лечения. Стандартизированное значение редукции в интернализированной концепции с лечением было большим (размер эффекта 1,23; SE=0,09; $p<0,001$).

Мы заключаем, что лечение, ориентированное на интернализированную концепцию, является более предпоч-

тительным для специфического лечения расстройств. В интернализированных расстройствах, независимо от того, изучены ли прогноз, ухудшение или ответ на лечение, целое больше, чем сумма частей.

Gavin Andrews

School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):302-303)

Библиография

1. Kotov R, Krueger RF, Watson D. World Psychiatry 2018;17:24-5.
2. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
3. Helzer JE, Kraemer HC, Krueger RF et al. Dimensional approaches in diagnostic classification. Arlington: American Psychiatric Association, 2008.
4. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. J Abnorm Psychol 2013;122:86-92.
5. Waszczuk M, Kotov R, Ruggero C et al. J Abnorm Psychol 2017;126:613-34.
6. Andrews G, Goldberg DP, Krueger RF et al. Psychol Med 2009;39:1993-2000.
7. Newby JM, Twomey C, Yuan Li SS et al. J Affect Disord 2016;199:30-41.
8. Andrews G, Basu A, Cuijpers P et al. J Anxiety Disord (in press).
9. Mewton L, Hobbs MJ, Sunderland M et al. Behav Res Ther 2014;63:132-8.

DOI:10.1002/wps.20564

Категориальный и/или континуальный? Обучение на примере сосудистой хирургии

R. Krueger и его внушительная международная команда соавторов предлагают внятный и всеобъемлющий набор современного состояния дименсионального подхода к классификации в психопатологии¹. Они приводят многообещающий набор преимуществ своего подхода, воплощенного в модели Иерархической таксономии психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP), перед другими категориальными классификациями, которые в психиатрии широко распространены.

Подобные вопросы поднимаются не в первый раз, они уже широко обсуждались в 1960-е и 1970-е годы. Во многом похожую тему затрагивал британский психиатр и эпидемиолог R. Kendell в ныне классической книге «Роль диагноза в психиатрии»². Тогда, как и сейчас, поднимался вопрос, можно ли

вместить психопатологию в прокрустово ложе отдельных категорий, или лучше прибегнуть к количественным описаниям, отражающим континуальные изменения по одной или нескольким дименсиям. Как и сейчас, ответ зависел частично от конкретной обсуждаемой психопатологии и частично – от применяемых статистических методов. И так же, как и сейчас, мнения профессионалов разделились: психиатры придерживались в основном категориального подхода, а психологи – дименсионального (Krueger, как и большинство его соавторов, психолог).

Разумеется, как справедливо отмечают Krueger с коллегами, с тех пор появились новые факторы, как положительные, так и отрицательные. Из позитивных факторов нужно отметить, что значительно продвинулась методо-

логия. С прогрессом в компьютерной технике радикально изменились статистические методы. Новую роль играют методы формальной логики: например, семантическое моделирование при принятии решений, разработанное британским философом и психологом Р. Кога-лусом, может найти интересное применение в психопатологии³. Из негативных факторов – пятидесятилетний опыт применения психопатологических категорий, основанных на симптоматологии, практически ничего не привнес в понимание этиологии. Надежды начала XX в. (появившиеся с изучением нейросифилиса и болезни Альцгеймера) остаются не осуществленными, несмотря на все возможности современной нейронауки.

Так стоит ли согласиться с предложением Krueger и соавт. и оставить категориальную классификацию пси-

хопатологии в пользу дименсиональных описаний? Опыт других областей медицины подсказывает, что не стоит.

Показательна в этом отношении сосудистая хирургия. Будучи достаточно молодой специальностью (Общество сосудистых хирургов Великобритании и Ирландии было основано в 1966 г.), сосудистая хирургия с самого начала придерживалась исключительно подхода, основанного на доказательной медицине, и до сих пор зависит от науки в своем развитии. Преимущественно категориальная классификация, которая используется в этой области (как и в большинстве разделов соматической медицины), сослужила ей хорошую службу. Там, где психиатрия за пятьдесят лет не продвинулась, сосудистая хирургия добилась заметного и устойчивого прогресса в понимании патофизиологии целого ряда состояний, определенных категориально, от аневризмы аорты до варикозного расширения вен, с соответствующими достижениями в хирургических и нехирургических подходах к лечению.

Казалось бы, для традиционной категоризации болезней все складывается хорошо. Но при ближайшем рассмотрении оказывается, что, хотя объекты ее интереса – категориально определяемые расстройства, сама наука сосудистая хирургия остается во многом организованной на принципах дименсиональности. Например, успехи в лечении аневризмы аорты в значительной степени зависят от определяемых количественно, расчетных относительных рисков смерти: с одной стороны – вследствие хирургического вмешательства, с другой – вследствие разрыва аневризмы. Основная переменная в таких подсчетах – размер образования. С расширением аневризмы увеличивается риск ее разрыва. У большинства людей это происходит медленно, и международные руководства рекомендуют ежегодно проводить мониторинг, пока размер аневризмы не достигнет 5,5 см – в этот момент риск разрыва в последующие 12 месяцев (5%) становится сравним с риском вмешательства⁴.

Таким образом, своими успехами сосудистая хирургия обязана сочетанию категориального и дименсионального подходов. В определении тактики лечения аневризмы аорты привлекательный комбинированный подход до сих пор остается в силе. Объектом научного интереса все еще остается категория «аневризма аорты», но относительный риск определяется исходя из дименсиональных переменных.

Действительно, психопатология значительно отличается от сосудистой хирургии, а в некоторых аспектах она к тому же более сложна. Например, в сосудистой хирургии нет аналогий проблеме концептуального отношения к вопросу коморбидности (описанной Krueger и соавт. как препятствие к созданию стабильной иерархической структуры в рамках дименсионального подхода). Коморбидность нередко встречается и в сосудистой патологии, но выявить отличительные признаки и разграничить состояния, как правило, не составляет труда. Критерии уровня функционирования в сосудистой хирургии также не вызывают вопросов. Сходный по описанию опыт людей, слышащих «голоса», может быть дезадаптирующим для одного пациента и вдохновляющим для другого^{5,6}. В то же время расширение аорты в любом случае будет связано с функциональными нарушениями.

Несмотря на эти различия, пример сосудистой хирургии является скорее уместным для сравнения с психопатологией. Если прогресс в сосудистой хирургии был связан с одновременным применением дименсионального и категориального подходов, остается, по меньшей мере, вероятным, что похожая тактика пригодится при решении более сложных вопросов психопатологии. Можно сделать и более общий вывод, ведь практически во всех научных дисциплинах прогресс достигается за счет множества количественных измерений, но они проводятся в качестве дополнения, а не замены. Очевидно, это верно для биологии и медицины, так же как и для физики, которая представляет собой наглядный пример успешной научной работы, базирующейся на количественных измерениях (взять, например, корпускулярно-волновой дуализм в квантовой механике). Почему с психопатологией должно быть иначе?

Krueger и соавт. могут возразить: в других дисциплинах вклад науки больше. Во вступительном абзаце своей работы они утверждают, что HiTOP в значительной степени основана на данных эмпирических исследований, по сравнению с DSM, где роль сыграл скорее авторитет составителей, – однако это предвзятое мнение. В случае конкретно DSM-5 научная база действительно подвергалась серьезной критике⁷, но суть ее в том, что последняя версия исходила из тех же принципов, основанных исключительно на доказательной медицине, что и более ранние версии (а также МКБ). Нужно заметить, что проект Исследователь-

ские критерии доменов (Research Domain Criteria – RDoC), который Krueger и соавт. раскритиковали наравне с DSM, имеет ту же цель, что и HiTOP: вернуться к эмпирическому подходу в психопатологических исследованиях⁸.

Достижения Krueger и соавт. в количественных оценках в психопатологии мы можем только приветствовать, но в качестве дополнения, а не замещения категориальной классификации, которая на сегодняшний день составляет основу психопатологии. Большие усилия потребуются для эффективной адаптации научных данных к психиатрической практике. В сосудистой хирургии такая адаптация потребовала скорее командной работы, чем соперничества между профессионалами, а также внимательного отношения и к фактам, и к их интерпретации. Но, что касается науки, пример сосудистой хирургии показывает, что пришло время сменить направление. В течение пятидесяти лет в психопатологии велись споры в ключе «категориальный подход или континуальный», но, ориентируясь на сосудистую хирургию, следовало бы думать «категориальный и континуальный».

**Kenneth W.M. Fulford^{1,2},
Ashok Handa^{1,3}**

¹St. Catherine's College, Oxford, UK; ²Faculty of Philosophy, Oxford, UK; ³Nuffield Department of Surgical Sciences, J. Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Перевод: Шишковская Т.И. (Самара)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):304-305)

Библиография

1. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;17:282-93.
2. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
3. Parrott M, Koralus P. J Cogn Neuropsychiatry 2015;20:398-415.
4. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Lancet 1998;352:1649-55.
5. Jackson M, Fulford KWM. Philos Psychiatry Psychol 1997;4:41-66.
6. Daalman K, Dieren K, Derks E et al. Psychol Med 2012;42:2475-84.
7. Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life. New York: Morrow, 2013.
8. Insel TR. Transforming diagnosis. www.nimh.nih.gov
9. Handa IA, Fulford-Smith L, Barber ZE et al. The importance of seeing things from someone else's point of view. BMJ Careers, August 15, 2016.

DOI:10.1002/wps.20565

Клиническая полезность диагностических руководств МКБ-11 в отношении расстройств с тяжелым бременем болезни: результаты, полученные в медицинских учреждениях психиатрического профиля 13 стран

Geoffrey M. Reed^{1,2}, Jared W. Keeley³, Tahilia J. Rebello^{4,4}, Michael B. First^{1,4}, Oye Gureje⁵, José Luis Ayuso-Mateos⁶, Shigenobu Kanba⁷, Brigitte Khoury⁸, Cary S. Kogan⁹, Valery N. Krasnov¹⁰, Mario Maj¹¹, Jair de Jesus Mari¹², Pratap Sharan¹³, Dan J. Stein¹⁴, Min Zhao¹⁵, Tsuyoshi Akiyama¹⁶, Howard F. Andrews^{1,4,17}, Elson Asevedo¹², Majda Cheour¹⁸, Tecelli Domínguez-Martínez^{2,19}, Joseph El-Khoury⁸, Andrea Fiorillo¹¹, Jean Grenier²⁰, Nitin Gupta²¹, Lola Kola⁵, Maya Kulygina¹⁰, Itziar Leal-Leturia⁶, Mario Luciano¹¹, Bulumko Lusu¹³, J. Nicolás I. Martínez-López², Chihiro Matsumoto²², Mayokun Odunleye²³, Lucky Umukoro Onofa²⁴, Sabrina Paterniti²⁵, Shivani Purnima¹³, Rebeca Robles², Manoj K. Sahu²⁶, Goodman Sibeko¹³, Na Zhong¹⁵, Wolfgang Gaebel²⁷, Anne M. Lovell²⁸, Toshimasa Maruta²⁹, Kathleen M. Pike¹, Michael C. Roberts³⁰, María Elena Medina-Mora²

¹Department of Psychiatry, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico City, Mexico; ³Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; ⁴New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁵Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria; ⁶Department of Psychiatry, Universidad Autonoma de Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM); Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain; ⁷Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka City, Japan; ⁸Department of Psychiatry, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon; ⁹School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ¹⁰Moscow Research Institute of Psychiatry, National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia; ¹¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ¹²Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; ¹³Department of Psychiatry, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ¹⁴Department of Psychiatry, University of Cape Town and South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Cape Town, South Africa; ¹⁵Shanghai Mental Health Center and Department of Psychiatry, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, People's Republic of China; ¹⁶NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁷Department of Biostatistics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ¹⁸Department of Psychiatry, Tunis Al Manar University and Al Razi Hospital, Tunis, Tunisia; ¹⁹Cátedras CONACYT, National Council for Science and Technology, Mexico City, Mexico; ²⁰Institut du Savoir Montfort - Hôpital Montfort & Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ²¹Department of Psychiatry, Government Medical College and Hospital, Chandigarh, India; ²²Japanese Society of Psychiatry and Neurology, Tokyo, Japan; ²³Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria; ²⁴Federal Neuropsychiatric Hospital Aro, Abeokuta, Nigeria; ²⁵Institute of Mental Health Research, Royal Ottawa Mental Health Centre, and Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ²⁶Pt. Jawahar Lal Nehru Memorial Medical College, Raipur, Chhattisgarh, India; ²⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; ²⁸Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U988, Paris, France; ²⁹Health Management Center, Seitoku University, Matsudo City, Japan; ³⁰Office of Graduate Studies and Clinical Child Psychology Program, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

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

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

В статье освещается полезность диагностических рекомендаций МКБ-11 в клинической практике в отношении психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств на основании данных 339 врачей по 1806 пациентам из 28 психиатрических учреждений 13 стран. Оценивающие врачи применяли рекомендации по шизофрении и другим основным расстройствам психотического уровня, аффективным расстройствам (депрессивному и биполярному), тревожным, фобическим расстройствам и расстройствам, ассоциированным со стрессом. В целом, оценка врачами клинической полезности предлагаемых диагностических рекомендаций МКБ-11 оказалась весьма положительной. Рекомендации оказались простыми в использовании, точно соответствовавшими клиническим проявлениям у больных, четкими и понятными, в достаточной мере детализированными, эффективно помогли отличать норму от патологии и различать расстройства между собой, а диагностика занимала столько же или меньше времени, чем в обычной практике врачей. Клиницисты сочли рекомендации более пригодными для взаимодействия с другими специалистами системы здравоохранения, нежели для подбора лечения и оценки прогноза, тем не менее общая оценка осталась положительной. Полевые исследования по оценке клинической полезности рекомендаций МКБ-11 ее предполагаемыми пользователями имеют очень большое значение. Классификация – это способ взаимодействия между случаями обращения за медицинской помощью и медицинскими информационными системами; если врачи сочтут ее бесполезной, то они вряд ли станут применять ее систематически и добросовестно. Это, в свою очередь, повлияет на достоверность получаемых данных по случаям обращений в медицинские учреждения, используемых для разработки стратегии здравоохранения и принятия решений. В целом, результаты этого исследования внушают оптимизм в отношении предполагаемого восприятия клиницистами всего мира клинической полезности МКБ-11.

Ключевые слова: Международная классификация болезней, МКБ-11, диагностика, психические расстройства, клиническая полезность, простота в использовании, критерий соответствия, подбор терапии, оценка прогноза.

(World Psychiatry 2018;17(3):306-315)

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила в свет Международную классификацию болезней и связанных с ней проблем здравоохранения 11-го пересмотра (МКБ-11) для стран-участниц с целью подготовки к ее внедрению¹. Новая классификация будет представлена для утверждения руководящим органом ВОЗ, Всемирной ассамблеей здравоохранения, в мае 2019 г.

Как мы уже писали ранее²⁻⁵, важным направлением для департамента ВОЗ по вопросам психического здоровья и химических аддикций в разработке главы МКБ-11 по психическим, поведенческим и нейроонтогенетическим расстройствам было улучшение ее клинической полезности.

С целью разработки классификации психических расстройств для МКБ ВОЗ определила, что показатель клинической полезности классификационной конструкции, категории или систем зависит от: а) ее коммуникативной функции (например, между врачами, пациентами, их семьями, организаторами здравоохранения); б) ее показателей внедрения в клиническую практику, в том числе по критерию соответствия (т. е. точности описания), простоте использования и времени, необходимом для ее использования (т. е. практическая применимость); в) ее полезности при выборе методов лечения и принятии решений о ведении пациентов². Данное определение отчасти основано на предложении М. First и соавт.^{6,7}.

В полевые исследования МКБ-10 были включены аналогичные критерии^{8,9}, в соответствии с которыми врачи оценивали классификацию: критерий соответствия, уверенность в выбранном диагнозе, простота постановки диагноза и адекватность диагностических рекомендаций для оцениваемых случаев.

В недавнем исследовании¹⁰ мы значительно расширили понятие клинической полезности, включив в него оценку полезности применительно к конкретным компонентам диагностического руководства, а также к конкретным его функциям (например, администрирование, установление диагноза, выбор метода лечения, взаимодействие, обучение).

Кроме того, департамент ВОЗ по вопросам психического здоровья и химических зависимостей провел крупную программную работу на местах, посвященную клинической полезности МКБ-11³. Эта программа исследований расширяет концепцию клинической полезности, которая включает точность и воспроизводимость диагнозов, поскольку диагнозы, которые не являются точными и надежными, вряд ли будут полезны.

Таким образом, в понятии «клиническая полезность» есть как субъективная, так и объективная составляющие, и они в некоторой степени перекрываются как с надежностью, так и с достоверностью². Клиническая полезность – это не просто вопрос предпочтений врачей. Тем не менее субъективная составляющая важна, поскольку клиницисты, которые не считают, что классификационная система предоставляет полезную и ценную информацию, вряд ли будут старательно ее применять, что приведет к снижению качества данных об обращениях по поводу здоровья, связанных с диагностикой.

Наконец, с целью повышения клинической полезности Департамент ВОЗ по вопросам психического здоровья и химических зависимостей сделал ряд существенных изменений в Клинических описаниях и рекомендациях по диагностике (Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines – CDDG) психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств в МКБ-11 по сравнению с рекомендациями МКБ-10¹¹. CDDG – это версия МКБ, предназначенная для использования специалистами в области психического здоровья в клинических условиях. Многие изменения были направлены на достижение согласованности и единства диагностической информации по различным категориям⁴, что считалось недостатком CDDG МКБ-10. Чтобы клини-

ческое суждение было направлено в верное русло, были разработаны рекомендации по диагностике, сводящие к минимуму использование произвольных или псевдоточных подсчетов симптомов и пороговых значений, если они не имеют достаточной доказательной базы. Новое распределение по группам и категориям в МКБ-11 также должно быть более логичным и согласованным с представлениями клиницистов о психических расстройствах^{12,13}.

Данные, представленные в этом документе, были собраны в рамках полевого исследования МКБ-11 по определению достоверности диагностики психических расстройств с тяжелым бременем болезни, проведенного в 13 странах по всему миру. Основные результаты были опубликованы в этом журнале¹⁴, и, согласно им, надежность диагностических рекомендаций МКБ-11 получила оценку от умеренной до почти идеальной (0,45 до 0,88)¹⁵ и, как правило, превосходила надежность МКБ-10⁸. В настоящем документе основное внимание уделяется оценке клинической полезности диагностических рекомендаций с использованием шкалы, которая частично основана на понятии клинической полезности из полевого испытания МКБ-10, но в которой более полноценно реализовано определение клинической полезности ВОЗ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и методы

Для оценки клинической полезности и надежности предложенных диагностических рекомендаций МКБ-11 были использованы два протокола исследования. В первом протоколе исследовались полезность и достоверность рекомендаций по шизофрении, основным психотическим расстройствам и расстройствам настроения, в то время как по Протоколу 2 исследовались расстройства настроения, тревожные, фобические расстройства и расстройства, связанные со стрессом.

Взрослые (≥ 18 лет) пациенты, обратившиеся за помощью в исследовательский центр и обнаруживающие какие-либо психотические симптомы, могли участвовать в Протоколе 1, тогда как другие совершеннолетние пациенты с психотическими расстройствами настроения, тревожно-фобической симптоматикой без психотических включений, проходящие лечение в учреждении – участнике исследования, могли участвовать в Протоколе 2. Потенциальные участники, удовлетворявшие данным критериям, исключались в том случае, если они не могли полноценно участвовать в диагностической оценке (например, по причинам языкового барьера или когнитивных нарушений).

Эти относительно нежесткие критерии отчасти объясняются желанием создать максимально естественные условия, при которых МКБ-11 будет внедряться в психиатрических учреждениях.

Протоколы исследования были внедрены в 28 учреждениях в 13 странах¹⁴. Для диагностической оценки всегда использовался местный язык. Клинические рекомендации МКБ-11, учебные материалы и все материалы для исследования были разработаны на английском языке, а затем переведены на четыре других языка: китайский, японский, русский и испанский. В Тунисе из всех материалов только клинические рекомендации были переведены на французский язык. В других странах, где английский не был местным языком (например, Бразилия, Италия), использовались англоязычные рекомендации и учебные материалы, а интервью проводились на местном языке, что позволяло создать натуралистичные условия применения МКБ-11 в будущем. Данные о процессе набора и обучения клиницистов, внедрении исследования, сборе данных и соблюдении этических норм были опубликованы ранее¹⁴.

Таблица 1. Опросник клинической полезности по данным всех стран – участниц исследования (n=3608)				
Основные вопросы клинической полезности				
Оцените, было ли диагностическое руководство, в целом, простым в использовании в отношении обследуемого пациента:				
Вовсе нет: 32 (0,9%)	Иногда: 556 (15,4%)	Часто: 2,471 (68,5%)	Очень часто: 549 (15,2%)	Часто + очень часто: 3020 (83,7%)
Были ли диагностические рекомендации точны и удовлетворяли ли критерию соответствия:				
Вовсе нет: 28 (0,8%)	Иногда: 604 (16,7%)	Часто: 2497 (69,2%)	Очень часто: 479 (13,3%)	Часто + очень часто: 2976 (82,5%)
Оцените, было ли диагностическое руководство, в целом, понятным в отношении обследуемого пациента:				
Вовсе нет: 14 (0,4%)	Иногда: 567 (15,7%)	Часто: 2473 (68,5%)	Очень часто: 554 (15,4%)	Часто + очень часто: 3027 (83,9%)
Реализация				
Оцените уровень детализации и специфичности критериев диагноза или диагнозов при обследовании пациента:				
Недостаточный: 148 (4,1%)	Достаточный: 3275 (90,8%)	Чрезмерный: 185 (5,1%)		
Было ли сложно использовать критерии в отношении обследуемого пациента (например, критерии чрезмерно опирались на память пациента или требовали описать временную взаимосвязь симптомов):				
Очень сложно: 35 (1,0%)	Иногда сложно: 518 (14,4%)	Вполне легко: 2752 (76,3%)	Вовсе не сложно: 303 (8,4%)	Вполне легко + вовсе не сложно: 3055 (84,7%)
Много ли времени у вас заняло обследование по основным критериям диагноза (диагнозов) пациента по сравнению с обычной практикой:				
Гораздо больше: 30 (0,8%)	Несколько больше: 472 (13,1%)	Столько же: 2669 (74,0%)	Меньше: 437 (12,1%)	
Дополнительные (конкретные) критерии				
Оцените, был ли полезен в отношении пациента раздел рекомендаций, в котором дифференцируются норма и патология:				
Вовсе нет: 78 (2,2%)	Иногда: 770 (21,3%)	Часто: 2304 (63,9%)	Очень часто: 456 (12,6%)	Часто + очень часто: 2760 (76,5%)
Оцените, был ли полезен в отношении пациента раздел рекомендаций, в котором дифференцируется диагноз пациента с другими расстройствами (раздел дифференциальной диагностики):				
Вовсе нет: 49 (1,4%)	Иногда: 762 (21,1%)	Часто: 2322 (64,4%)	Очень часто: 475 (13,2%)	Часто + очень часто: 2797 (77,5%)
Специальные цели				
Было ли диагностическое руководство полезно для подбора лечения:				
Вовсе нет: 70 (1,9%)	Иногда: 887 (24,6%)	Часто: 2223 (61,6%)	Очень часто: 428 (11,9%)	Часто + очень часто: 2651 (73,5%)
Было ли диагностическое руководство полезно для оценки прогноза расстройства:				
Вовсе нет: 83 (2,3%)	Иногда: 1055 (29,2%)	Часто: 2104 (58,3%)	Очень часто: 597 (16,5%)	Часто + очень часто: 2813 (78,0%)
Было ли диагностическое руководство полезным для общения о пациенте с коллегой или другим специалистом здравоохранения:				
Вовсе нет: 49 (1,4%)	Иногда: 746 (20,7%)	Часто: 2216 (61,4%)	Очень часто: 597 (16,5%)	Часто + очень часто: 2814 (78,0%)
Было ли диагностическое руководство полезным в плане психообразования пациента и его родственников:				
Вовсе нет: 52 (1,4%)	Иногда: 884 (24,5%)	Часто: 2236 (62,0%)	Очень часто: 436 (12,1%)	Часто + очень часто: 2672 (74,1%)

После подписания информированного согласия пациентов опрашивали два клинициста, с которыми у них ранее не было какого-либо контакта. Один из врачей исполнял роль основного интервьюера, а второй был наблюдателем. В конце интервью наблюдателю было позволено задать дополнительные вопросы. Основываясь на собеседовании, клиницисты по отдельности формулировали диагноз, состоящий максимум из трех отдельных диагностических единиц. Диагнозы были неиерархическими (т. е. не обозначался основной и второстепенные) и могли быть из любой диагностической категории психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств в МКБ-11. Участвующие клиницисты могли также устанавливать непсихиатрические диагнозы или не ставить диагноз вообще.

После формулирования диагноза клиницистам было предложено двенадцать подробных вопросов о клинической полезности диагностических рекомендаций применительно к обследуемому пациенту. К ним относились: основные

вопросы клинической полезности (простота использования, критерий соответствия, ясность, понятность), вопросы о характеристиках реализации клинических рекомендаций (уровень детализованности, выполнимость требований оценки, необходимое время), вопросы об использовании конкретных разделов (границах между патологией и нормой, дифференциальной диагностике) и об эффективности рекомендаций в конкретных целях (выбор лечения, оценка прогноза расстройства, коммуникация с другими специалистами, психообразование пациентов и их родственников). Конкретные формулировки вопросов и категории ответов типа Ликерта для каждого вопроса приведены в табл. 1.

Клиницисты предоставили оценки клинической полезности для конкретных диагностических категорий, входящих в Протоколы 1 и 2, т. е. для шизофрении и других расстройств психотического уровня, расстройств настроения (включая депрессивные и биполярные расстройства), тревожных, фобических и связанных со стрессом рас-

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

стройств. Если конкретному пациенту было поставлено более одного диагноза из этих категорий, то клиническая полезность оценивалась для каждого из них.

Участники

В общей сложности в осуществлении исследования в качестве оценивающих клиницистов поучаствовали 339 врачей из 28 медицинских учреждений в 13 странах. Средний возраст составил 37,2±8,3 года, и он был сопоставим в разных странах. Среди клиницистов незначительно преобладали врачи мужского пола (56,6%). Подавляющее большинство врачей в исследовании были психиатрами (93,2%), но был и также небольшой процент психологов (3,8%), медсестер (1,5%) и других специалистов из сферы здравоохранения (1,5%). Опыт работы врача составил в среднем 7,6±7,5 года стажа с момента окончания обучения (включая аспирантуру).

Как показано в табл. 2, в исследовании по Протоколу 1 (n=1,041) или Протоколу 2 (n=765) участвовало 1806 пациентов. Средний возраст участвующих пациентов составил 39,9±13,7 года и был сопоставим в разных странах. Общая выборка пациентов имела равное распределение по полу. Большинство пациентов (54,9%) были холосты; 33,1% – женаты / сожительствовали с партнером, 9,8% – разведены или проживали раздельно, а 2,2% были вдовцами. Более половины (55,9%) пациентов в общей выборке были безра-

ботными, и только 22,3% работали полный рабочий день. Несколько преобладали пациенты стационарного звена (55,0%), остальные были в основном амбулаторными (44,4%). Небольшая часть пациентов (0,6%) проходили лечение в других условиях, например в дневном стационаре.

Сбор и обработка данных

Клиницисты вводили данные собеседования в электронную систему полевого исследования (Electronic Field Study System – EFSS), защищенную виртуальную базу данных, разработанную с использованием программного обеспечения Qualtrics™ (Provo, UT, США), доступную на всех пяти языках обучения. Данные исследовательских центров хранились и управлялись централизованно Центром координации данных (Data Coordinating Center – DCC) в Колумбийском университете.

Качество данных контролировалось путем постоянного мониторинга процедур сбора данных местной исследовательской группой каждого учреждения и с помощью запрограммированных функций в Qualtrics™, таких как «принудительный ответ» и проверка валидности данных. Это обеспечивало стандартизированный, однородный сбор данных во всех учреждениях. Исследовательские группы учреждений сохраняли заметки обо всех ошибках ввода данных, которые были обнаружены во время процесса, и эта информация была передана в DCC для исправления.

Таблица 3. Клиническая полезность по трем основным показателям по странам

Простота использования					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Бразилия (n=200)	4 (2,0%)	30 (15,0%)	125 (62,2%)	41 (20,5%)	166 (83,0%)
Канада (n=106)	0	19 (17,9)	71 (67,0%)	16 (15,1%)	87 (82,1%)
КНР (n=405)	3 (0,7%)	62 (15,3%)	306 (75,6%)	34 (8,4%)	340 (84,0%)
Индия (n=418)	3 (0,7%)	46 (11,0%)	291 (69,6%)	78 (18,7%)	369 (88,3%)
Италия (n=200)	0	13 (6,5%)	125 (62,5%)	62 (31,0%)	187 (93,5%)
Япония (n=336)	13 (3,9%)	161 (47,9%)	147 (43,8%)	15 (4,5%)	162 (48,2%)
Ливан (n=206)	1 (0,5%)	15 (7,3%)	147 (71,4%)	43 (20,9%)	190 (92,2%)
Мексика (n=306)	1 (0,5%)	25 (8,2%)	213 (69,6%)	67 (21,9%)	280 (91,5%)
Нигерия (n=264)	0	13 (4,9%)	185 (70,1%)	66 (25,0%)	251 (95,1%)
Россия (n=208)	0	25 (12,0%)	166 (79,8%)	17 (8,2%)	183 (88,0%)
Испания (n=140)	0	3 (2,1%)	133 (95,0%)	4 (2,8%)	137 (97,9%)
ЮАР (n=413)	3 (0,7%)	25 (6,1%)	303 (73,4%)	82 (19,9%)	385 (93,2%)
Тунис (n=406)	4 (1,0%)	119 (29,3%)	259 (63,8%)	24 (5,9%)	283 (69,7%)
Критерий соответствия					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Бразилия (n=200)	6 (3,0%)	31 (15,5%)	120 (60,0%)	43 (21,5%)	163 (81,5%)
Канада (n=106)	1 (0,9%)	28 (26,4%)	63 (59,4%)	14 (13,2%)	77 (72,6%)
КНР (n=405)	4 (1,0%)	58 (14,3%)	293 (72,3%)	50 (12,3%)	343 (84,6%)
Индия (n=418)	3 (0,7%)	49 (11,7%)	293 (70,1%)	73 (17,5%)	366 (87,6%)
Италия (n=200)	0	11 (5,5%)	123 (61,5%)	66 (33,0%)	189 (94,5%)
Япония (n=336)	7 (2,1%)	168 (50,0%)	149 (44,3%)	12 (3,6%)	161 (47,9%)
Ливан (n=206)	1 (0,5%)	20 (9,7%)	139 (67,5%)	46 (22,3%)	185 (89,8%)
Мексика (n=306)	2 (0,7%)	37 (12,1%)	209 (68,3%)	58 (19,0%)	267 (87,3%)
Нигерия (n=264)	0	22 (8,3%)	195 (73,9%)	47 (17,8%)	242 (91,7%)
Россия (n=208)	0	28 (13,5%)	162 (77,9%)	18 (8,7%)	180 (86,5%)
Испания (n=140)	0	7 (5,0%)	127 (90,7%)	6 (4,3%)	133 (95,0%)
ЮАР (n=413)	2 (0,5%)	27 (6,5%)	360 (87,2%)	24 (5,8%)	384 (93,0%)
Тунис (n=406)	2 (0,5%)	118 (29,1%)	264 (65,0%)	22 (5,4%)	286 (70,4%)
Понятность					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Бразилия (n=200)	1 (0,5%)	20 (10,0%)	141 (70,5%)	38 (19,0%)	179 (89,5%)
Канада (n=106)	0	18 (17,0%)	65 (61,3%)	23 (21,7%)	88 (83,0%)
КНР (n=405)	2 (0,5%)	55 (13,6%)	296 (73,1%)	52 (12,8%)	348 (85,9%)
Индия (n=418)	2 (0,5%)	51 (12,2%)	281 (67,2%)	84 (20,1%)	365 (87,3%)
Италия (n=200)	0	7 (3,5%)	115 (57,5%)	78 (39,0%)	193 (96,5%)
Япония (n=336)	5 (1,5%)	164 (48,8%)	154 (45,8%)	13 (3,9%)	167 (49,7%)
Ливан (n=206)	0	22 (10,7%)	147 (71,4%)	37 (18,0%)	184 (89,3%)
Мексика (n=306)	1 (0,3%)	25 (8,2%)	214 (69,9%)	66 (21,6%)	280 (91,5%)
Нигерия (n=264)	0	17 (6,4%)	191 (72,3%)	56 (21,2%)	247 (93,6%)
Россия (n=208)	0	26 (12,5%)	159 (76,4%)	23 (11,1%)	182 (87,5%)
Испания (n=140)	0	6 (4,3%)	127 (90,7%)	7 (5,0%)	134 (95,7%)
ЮАР (n=413)	1 (0,5%)	32 (7,7%)	328 (79,4%)	52 (12,6%)	380 (92,1%)
Тунис (n=406)	2 (0,5%)	124 (30,5%)	255 (62,8%)	25 (6,2%)	280 (69,0%)

Анализ данных

В сумме 339 клиницистов провели 3608 оценок клинической полезности. Поскольку на каждого пациента приходилось по два клинициста, число оценок было вдвое больше, чем число пациентов (n=1806, см. табл. 1), но в четырех случаях для пациентов была доступна только одна оценка клинической полезности.

Клиницисты оценивали все 12 показателей клинической полезности. Чтобы продемонстрировать общий рейтинг положительных ответов, ответы «Часто» и «Очень часто» были объединены, где это было уместно (см. табл. 1). Была подсчитана разница оценок клинической полезности по

странам (не все было опубликовано, материалы доступны по запросу у авторов) и сопоставлена клиническая полезность пяти наиболее часто используемых диагнозов.

Для анализа достоверности коэффициенты каппа были рассчитаны с использованием 95% бутстрэп-доверительных интервалов с 1000-кратным ресамплингом (увеличением случаев) для каждой страны. Коэффициенты надежности рассчитывались только для наиболее распространенных диагнозов в рамках исследования (n≥130), чтобы максимизировать вероятность наличия достаточного количества диагнозов внутри страны для оценки каппа. Для этих же диагнозов была рассчитана клиническая полезность.

Таблица 4. Соотношение достоверности (общее ратерное соглашение, представленное межклассовой каппой) и 95% бутстрэп-доверительный интервал (ДИ) для пяти наиболее часто встречающихся диагнозов по странам					
Каппа (95% ДИ)					
Страна	Шизофрения	Шизоаффективное расстройство	БАР 1-го типа	Депрессивный эпизод	Рекуррентное депрессивное расстройство
Бразилия (n=100)	0,61 (0,39–0,79)	0,45 (0,14–0,73)	85 (0,56–10,00)	0,43 (0,03–0,78)	–
Канада (n=53)	–	–	–	0,65 (0,30–0,90)	0,85 (0,68–0,96)
КНР (n=203)	0,96 (0,92–0,99)	–	0,87 (0,78–0,95)	0,32 (0,02–0,66)	0,71 (0,55–0,84)
Индия (n=209)	0,90 (0,82–0,96)	0,59 (0,01–0,91)	0,88 (0,78–0,96)	0,76 (0,61–0,87)	0,85 (0,70–0,97)
Италия (n=100)	0,85 (0,74–0,96)	0,79 (0,59–0,93)	0,95 (0,84–10,00)	–	–
Япония (n=168)	0,90 (0,82–0,97)	–	0,77 (0,53–0,94)	0,77 (0,61–0,90)	0,75 (0,61–0,87)
Ливан (n=103)	0,95 (0,86–10,00)	0,82 (0,64–0,95)	0,82 (0,67–0,93)	–	0,64 (0,29–0,88)
Мексика (n=153)	0,87 (0,76–0,96)	0,38 (0,02–0,74)	–	0,46 (0,27–0,62)	0,64 (0,52–0,76)
Нигерия (n=132)	0,93 (0,86–0,98)	0,71 (0,45–0,89)	0,83 (0,68–0,94)	0,93 (0,72–10,00)	–
Россия (n=104)	0,54 (0,33–0,73)	0,45 (0,20–0,66)	0,52 (0,02–0,88)	–	–
Испания (n=70)	0,71 (0,60–0,81)	0,68 (0,55–0,80)	0,80 (0,71–0,88)	–	0,76 (0,40–10,00)
ЮАР (n=208)	0,84 (0,51–10,00)	–	0,86 (0,70–0,97)	0,58 (0,24–0,84)	0,83 (0,58–10,00)
Тунис (n=203)	0,84 (0,75–0,92)	0,59 (0,30–0,80)	0,69 (0,52–0,84)	0,63 (0,41–0,80)	0,50 (0,24–0,71)
Итого	0,87 (0,84–0,89)	0,66 (0,58–0,72)	0,84 (0,81–0,87)	0,64 (0,57–0,77)	0,74 (0,69–0,79)

Примечание. В ячейках без показателей показатель каппа не рассчитывался по причине маленькой выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценки клинической полезности в разных странах приведены в табл. 1. Оценки были в целом положительными, хотя с некоторыми различиями между пунктами.

По трем основным вопросам о клинической полезности (о простоте использования, соответствии, четкости и понятности) подавляющее большинство участников (от 82,5 до 83,9%) дало оценки «Часто» или «Очень часто», что указывает на высокую клиническую полезность.

Что касается характеристик применения, большинство врачей указали, что рекомендации не навязывают критерии, которые трудно применить на практике (84,7%), и при этом они в достаточной степени детализированы (90,4%), а диагностика занимает примерно столько же или меньше времени по сравнению с обычной, применяемой на практике (86,1%).

Дополнительные разделы, такие как разграничение нормы и патологии, дифференциальная диагностика, также были оценены очень высоко, 76,5 и 77,5% клиницистов указали, что эти разделы были полезными часто и очень часто, соответственно.

При оценке клинической полезности рекомендаций для конкретных целей 78,0% участников указали, что часто и очень часто они были полезны для общения с коллегами или другими специалистами. Наиболее низкие оценки наблюдались у показателей потенциальной полезности при выборе лечения (73,5%) и оценки прогноза (68,5%).

Помимо этого, мы оценили показатели клинической полезности рекомендаций по странам. Оценка по трем основным показателям практической полезности приведена в табл. 3. Данные по странам для других показателей (см. табл. 1) здесь не приводятся, но доступны по запросу. Наиболее очевидная разница по этим трем показателям заключается в том, что оценки оказались значительно ниже в Японии (от 47,9 до 49,7% ответили «Часто» или «Очень часто») и несколько ниже в Тунисе (от 69,0 до 70,4% соответственно) по сравнению с другими странами (от 81,5 до 97,9%).

Если бы разница в показателях клинической полезности была непосредственно связана с пригодностью рекомендаций, можно было бы ожидать, что клиническая полезность изменялась бы равномерно по странам. Показатели достоверности или общая согласованность совпадают, что отражено в табл. 4, где они представлены межклассовой каппой с 95% бутстрэп-доверительными интервалами по пяти наиболее распространенным диагнозам среди выборки: шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство I типа, депрессивный эпизод и рекуррентное депрессивное расстройство. Несмотря на очевидную разницу в достоверности по странам, нет четкой связи между более низкими оценками клинической полезности японскими и тунисскими участниками и достоверностью их диагностических назначений. И наоборот, более низкие коэффициенты достоверности (например, для Российской Федерации) не коррелировали с низкой оценкой клинической полезности.

Клиническая полезность для диагностики отражена по тем же пяти расстройствам в табл. 5. По всем трем основным клиническим критериям полезности депрессивные расстройства имеют несколько более низкие оценки, чем шизофрения, шизоаффективные и биполярные расстройства. Более низкие показатели достоверности для депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства, по-видимому, взаимосвязаны с более низкими показателями клинической полезности, хотя рекомендации для шизоаффективного расстройства имеют очень высокие показатели полезности, несмотря на то что их показатель достоверности тоже довольно низок.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, в данном исследовании показатели клинической полезности диагностических рекомендаций МКБ-11 оказались весьма положительными. Вероятно, отчасти это связано с вниманием, уделенным показателям клинической полезности при разработке диагностических рекомендаций⁴, а также с тем, что они уже были протестированы в

Таблица 5. Три основных показателя клинической полезности для пяти наиболее часто встречающихся диагнозов

Простота использования					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Шизофрения	4 (0,3%)	127 (10,0%)	896 (70,9%)	237 (18,8%)	1133 (89,6%)
Шизоаффективное расстройство	0	24 (11,1%)	166 (76,5%)	27 (12,4%)	193 (88,9%)
БАР 1-го типа	1 (0,2%)	64 (10,8%)	412 (69,8%)	113 (19,2%)	525 (89,0%)
Депрессивный эпизод	1 (0,4%)	56 (21,5%)	165 (63,5%)	38 (14,6%)	203 (78,1%)
РДР	4 (0,9%)	78 (18,4%)	290 (68,6%)	51 (12,1%)	341 (80,6%)
Критерий соответствия					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Шизофрения	3 (0,2%)	141 (11,2%)	897 (71,0%)	223 (17,6%)	1120 (88,6%)
Шизоаффективное расстройство	0	33 (15,2%)	163 (75,1%)	21 (9,7%)	184 (84,8%)
БАР 1-го типа	1 (0,2%)	65 (11,0%)	446 (75,6%)	78 (13,2%)	524 (88,8%)
Депрессивный эпизод	1 (0,4%)	58 (22,3%)	173 (66,5%)	29 (11,2%)	202 (77,7%)
РДР	3 (0,7%)	81 (19,1%)	284 (67,1%)	55 (13,0%)	339 (80,1%)
Понятность					
	Вовсе нет	Иногда	Часто	Очень часто	Часто + очень часто
Шизофрения	1 (0,1%)	134 (10,6%)	890 (70,4%)	239 (18,9%)	1129 (89,3%)
Шизоаффективное расстройство	0	26 (12,0%)	161 (74,2%)	30 (13,8%)	191 (88,0%)
БАР 1-го типа	0	61 (10,3%)	434 (73,6%)	95 (16,1%)	529 (89,7%)
Депрессивный эпизод	0	48 (18,5%)	174 (66,9%)	39 (15,0%)	213 (81,9%)
РДР	0	82 (19,4%)	283 (66,9%)	58 (13,7%)	341 (80,6%)
<i>Примечание.</i> В данном анализе исключались случаи, когда было выставлено более одного из пяти исследуемых диагнозов (n=853).					

международных многоязычных онлайн-исследованиях в рамках Глобальной клинической практики (GCP; <https://gcp.network>) и усовершенствованы после этого^{16,17}.

Диагностическое руководство было признано простым в использовании, точно соответствующим симптоматике пациентов (т. е. обладающим высоко оцениваемым критерием соответствия), понятным, обеспечивающим соответствующий уровень детализации, при этом не требующий больше времени при диагностике по сравнению с обычной практикой; также было выявлено, что руководство содержит полезную информацию по различению патологии и нормы и по дифференциальной диагностике расстройств. Клиницисты оценили полезность рекомендаций несколько ниже относительно выбора лечения и оценки прогноза, чем для коммуникации с другими специалистами в области здравоохранения; тем не менее итоговые оценки, в целом, остались положительными.

Как было упомянуто выше, два основных показателя клинической полезности были позаимствованы из полевого исследования МКБ-10^{8,9}. В данном исследовании 82,5% клиницистов по всему миру оценили рекомендации МКБ-10 как хорошие или очень хорошие по критерию соответствия, а 85,0% сказали, что они умеренно или очень просты в использовании¹⁸. Эти показатели почти идентичны с полученными в ходе данного исследования, но разница в масштабе (см. табл. 1) может свидетельствовать о том, что текущие результаты можно рассматривать как более позитивные.

Следует отметить, что клиницисты, участвовавшие в исследовании, могли быть склонны к заведомо позитивной оценке рекомендаций, поскольку в полевом исследовании ВОЗ новой МКБ участвовали те же учреждения, поэтому могут иметь место положительная предвзятость и элемент социальной желательности их ответов. Возможно, что врачи, не участвовавшие в этом исследовании, воспримут рекомендации МКБ-11 с меньшим энтузиазмом, когда их попросят внедрить те в свою практику. Однако это было бы справедливо в отношении любой другой оценки клиниче-

ской полезности классификаций, будь то МКБ-10^{8,9,18} или DSM-5¹⁹, поэтому не влияет на общую интерпретацию результатов.

Структура результатов оценки клинической полезности рекомендаций для конкретных целей (например, выбора лечения, прогноза, общения с другими специалистами) полностью соответствует структуре результатов другого исследования, касающегося текущего использования клиницистами МКБ-10, DSM-IV и DSM-5¹⁰. Ожидается, что оценки клинической полезности в плане выбора лечения и прогноза могут быть не такими высокими по сравнению с показателями использования МКБ-11 для других целей, так как многие методы лечения не являются специфическими для конкретной нозологии²⁰, а также потому что диагностические рекомендации МКБ-11 не являются руководством по лечению.

Обнадеживает тот факт, что, несмотря на схожесть структуры результатов оценки клинической полезности рекомендаций МКБ-11, показатели полезности при выборе лечения, оценке прогноза и в плане психообразования пациентов и их семей были значительно выше, чем в аналогичных исследованиях МКБ-10, DSM-IV или DSM-5¹⁰. Тем не менее это, безусловно, ограничивает возможности классификационных систем (МКБ-11, МКБ-10 и DSM-5), которые не предназначены для выбора лечения или оценки прогноза по основным диагностическим категориям^{20,21}. Дальнейшая деятельность по созданию более тесной связи между диагностикой и лечением была бы целесообразным шагом с точки зрения улучшения здравоохранения, но было бы необходимо учитывать множество других факторов (например, функциональность, доступность и приемлемость лечения).

Если взглянуть на рейтинги клинической полезности по странам, то становится ясно, что оценка одинаково положительна в самых разных странах: Бразилии, Канаде, Китае, Индии, Италии, Ливане, Мексике, Нигерии, России, Испании и Южно-Африканской Республике. Вероятно, это

связано с тем, что в разработке рекомендаций принимали участие все регионы ВОЗ и значительное число экспертов из стран с низким и средним уровнем дохода были включены во все рабочие группы МКБ-11, а также благодаря предварительной международной многоязычной апробации по стандартам надлежащей клинической практики.

Не может не радовать, что проведение оценки клинической полезности на разных языках, по-видимому, не повлияло на предполагаемую полезность диагностических рекомендаций. Существенно ниже рекомендации были оценены японскими коллегами и несколько ниже – участниками из Туниса, хотя в целом рейтинги остались положительными. Вполне возможно, что эти различия для Японии могут быть отчасти связаны с культурной тенденцией не давать чрезмерно положительных или отрицательных оценок²² и для обеих стран – с человеческим фактором (предпочтениями) конкретных клиницистов. На оценку тунисских коллег, вероятно, повлияло отсутствие перевода на французский язык всех учебных материалов. Однако возможно, что предлагаемые диагностические рекомендации в меньшей степени соответствуют представлениям о психических расстройствах у японских и тунисских пациентов, по сравнению с пациентами из других стран. Для того чтобы лучше понять причины гетерогенности оценок полезности клинических рекомендаций в разных странах, необходимы дальнейшие исследования. Важно отметить, что разница в оценке клинической полезности, по странам или по диагнозам, не коррелирует с показателями достоверности. В частности, более низкие оценки японских клиницистов, похоже, не повлияли на их способность последовательно применять рекомендации. Аналогичным образом, более низкие оценки надежности не приводили к соответствию более низким показателям клинической полезности. Этот вывод подчеркивает важность учета многочисленных характеристик системы классификации при оценке ее эффективности. Ни оценка клинической полезности, ни оценка надежности не дают понимания всей картины.

Эта статья подтверждает наши ранние выводы о том, что дифференциально-диагностическая достоверность при использовании клиницистами предлагаемых рекомендаций варьирует от умеренной до почти идеальной (0,45 до 0,88)¹⁵ для психических расстройств, составляющих наибольшую долю глобального бремени болезней и используемых услуг здравоохранения среди взрослых пациентов, находящихся на лечении в 28 учреждениях 13 стран¹⁴. В целом, показатель достоверности был выше по сравнению с результатами по рекомендациям МКБ-10.

Модель МКБ-11² по версии ВОЗ не рассматривает клиническую полезность как показатель, оцениваемый исключительно субъективно. Вместо этого предлагается динамическая конструкция, которая напрямую связана с фактическим опытом использования диагностического руководства. Таким образом, адекватная степень достоверности или согласованности применения во всем мире также свидетельствует о клинической полезности новых диагностических рекомендаций МКБ-11.

ВЫВОДЫ

В раздел психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств МКБ 11-го пересмотра были внесены существенные изменения в их концепции, которые могут, помимо надежности и достоверности, повлиять также на их клиническую полезность. Это исследование является частью программы ВОЗ по проведению полевых исследований, посвященных клинической полезности главы МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства»³.

В условиях клинической практики МКБ функционирует отчасти как способ взаимодействия между случаями обращения за медицинской помощью и медицинскими информа-

ционными системами¹³, и если врачи сочтут диагностические руководства недостаточно полезными, то они вряд ли станут применять их систематически и добросовестно. Это, в свою очередь, отрицательно повлияет на достоверность диагностических данных, используемых для разработки стратегий здравоохранения, принятия решений и распределение ресурсов здравоохранения, качество которых изменится соответствующим образом.

Следовательно, проведение полевых исследований, в которых специалистам предлагается оценить клиническую полезность диагностических рекомендаций МКБ-11, имеют очень важные последствия. По этой причине исследование проводилось с привлечением широкого круга служб охраны психического здоровья вторичного и третичного уровня в разных странах с различными языками, культурными особенностями и уровнями ресурсов.

Подводя итог, следует сказать, что результаты полевого исследования дают значительные основания для положительной оценки клинической полезности клинических рекомендаций МКБ-11 специалистами по всему миру.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мысли, высказанные авторами в статье, отражают мнения авторов и не являются выражением официальных правил или позиции ВОЗ, если не указано иное. В рамках национальных мероприятий было получено финансирование для: Бразилии – от Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Канады – от University Medical Research Fund и Royal's University of Ottawa Institute of Mental Health Research; Японии – от Japanese Society of Psychiatry and Neurology и Japan Agency for Medical Research and Development; Мексики – от National Council of Science and Technology (проект № 234473). Дополнительная помощь по части сбора данных в Бразилии, Ливане, Нигерии, Южной Африке и Тунисе была оказана Columbia University в рамках Global Mental Health Program. В остальных случаях проект финансировался за счет учреждений, принимавших участие в программе. Авторы выражают признательность тем, кто внес значимый вклад в осуществление этого исследования: Gustavo M. Barros, Ary Gadelha, Michel Haddad, Nuno H.P. Santos (Бразилия); Huajian Ma, Zhen Wang, Jingjing Huang (КНР); Huma Kamal, Nidhi Malhotra (Индия); Gaia Sampogna, Lucia Del Gaudio, Giuseppe Piegari, Francesco Perris, Luca Steardo (Италия); Tomofumi Miura, Itta Namamura, Kiyokazu Atake, Ayako Endo, Yuki Kako, Shinichi Kishi, Michihiko Koeda, Shinsuke Kondo, Akeo Kurumaji, Shusuke Numata, Naoya Oribe, Futoshi Suzuki, Masashi Yagi (Япония); Sariah Daouk, Chadia Haddad, François Kazour, Nicole Khaulil (Ливан); Francisco Juárez, Alejandra González, Omar Hernández, Carolina Muñoz (Мексика); Tatiana Kiska, Oleg Limankin, Pavel Ponizovsky (Россия); Roxanne James, Christine Lochner, Adele Pretorius (Южная Африка); Carolina Avila, Cora Fernández; Julián Gómez, Ana Izquierdo, Beatriz Vicario, Rubén Vicente (Испания); Rahma Damak (Тунис).

Библиография

1. World Health Organization. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). [http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))
2. Reed GM. Toward ICD-11: improving the clinical utility of WHO's international classification of mental disorders. *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:457-64.
3. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Developing a science of clinical utility in diagnostic classification systems: field study strategies for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Am Psychol* 2016;71:3-16.
4. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. The development of the ICD-11 clinical descriptions and diagnostic guidelines for mental and behavioural disorders. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
5. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry* 2016;15:112-3.
6. First MB, Pincus HA, Levine JB et al. Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2004;161:946-54.

7. First MB. Clinical utility in the revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Prof Psychol Res Pr* 2010;41:465-73.
8. Sartorius N, Kaelber CT, Cooper JE et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry. Results from the field trial of the clinical guidelines accompanying the WHO classification of mental and behavioral disorders in ICD-10. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:115-24.
9. Sartorius N, Ustün TB, Korten A et al. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the international field trials of the ICD-10 diagnostic criteria for research for mental and behavioral disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:1427-37.
10. 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.
11. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
12. Reed GM, Roberts MC, Keeley J et al. Mental health professionals' natural taxonomies of mental disorders: implications for the clinical utility of the ICD-11 and the DSM-5. *J Clin Psychol* 2013;69:1191-212.
13. Roberts MC, Reed GM, Medina-Mora ME et al. A global clinicians' map of mental disorders to improve ICD-11: analysing meta-structure to enhance clinical utility. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:578-90.
14. 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.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
16. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. Disorders specifically associated with stress: a case-controlled field study for ICD-11 mental and behavioural disorders. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
17. Keeley JW, Gaebel W, First MB et al. Psychotic disorder symptom rating scales: are dichotomous or multi-point scales more clinically useful? An ICD-11 field study. *J Schizophr Res* (in press).
18. Regier DA, Kaelber CT, Roper MT et al. The ICD-10 clinical field trial for mental and behavioral disorders: results in Canada and the United States. *Am J Psychiatry* 1994;151:1340-50.
19. Moscicki E, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. Testing DSM-5 in routine clinical practice settings: feasibility and clinical utility. *Psychiatr Serv* 2013;64:952-60.
20. 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.
21. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernandez R et al. ICD-11, DSM-5, and RDoC: three approaches to understanding and classifying mental disorder. *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
22. Dolnicar S, Grun B. Cross-cultural differences in survey response patterns. *Int Market Rev* 2007;24:127-43.

DOI:10.1002/wps.20581

Психологические вмешательства, направленные на редукцию позитивных симптомов при шизофрении: систематический обзор и сетевой мета-анализ

Irene Bighelli¹, Georgia Salanti², Maximilian Huhn¹, Johannes Schneider-Thoma¹, Marc Krause¹, Cornelia Reitmeir¹, Sofia Wallis¹, Felicitas Schwermann¹, Gabi Pitschel-Walz¹, Corrado Barbui³, Toshi A. Furukawa⁴, and Stefan Leucht¹

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany; ²Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; ³Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan and School of Public Health, Japan

Перевод: Шкурина Ж.В. (Москва)

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

Психологическая помощь все чаще рассматривается в числе полезных видов вмешательств при шизофрении. Однако многосторонняя оценка имеющихся тому доказательств отсутствует, а преимущество психологических вмешательств для пациентов, имеющих позитивные симптомы, до сих пор остается предметом дискуссий. Целью данного исследования является оценка эффективности, допустимости и переносимости психологических методов лечения при позитивных симптомах шизофрении при помощи сетевого мета-анализа, способного интегрировать как прямые, так и косвенные сравнения. По базам EMBASE, MEDLINE, PsychINFO, PubMed, BIOSIS, Кокрановская библиотека, Международный реестр клинических исследований Всемирной организации здравоохранения и ClinicalTrials.gov был выполнен поиск рандомизированных контролируемых исследований, посвященных психологическому лечению при позитивных симптомах шизофрении, опубликованных до 10 января 2018 г. Были рассмотрены исследования с участием взрослых пациентов, имеющих диагноз шизофрении или расстройства шизофренического спектра, сопровождаемого позитивными симптомами. Первичным клиническим исходом считалось изменение в позитивных симптомах, измеряемое при помощи валидированных рейтинговых шкал. Мы отобрали 53 рандомизированных контролируемых исследования семи разновидностей психологических вмешательств с участием 4068 пациентов, получавших психологическую помощь в дополнение к лечению антипсихотиками. В среднем на исходном уровне пациенты имели психическое расстройство умеренной степени выраженности. Сетевой мета-анализ продемонстрировал, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ; 40 исследований) больше способствует редукции позитивной симптоматики, чем неактивный контроль [стандартизованная разность средних (standardized mean difference – SMD) = –0,29; 95% доверительный интервал (ДИ) от –0,55 до –0,03], стандартное лечение (SMD=–0,30; 95% ДИ от –0,45 до –0,14) и поддерживающая терапия (SMD=–0,47; 95% ДИ от –0,91 до –0,03). КПТ ассоциирована с более высоким числом случаев выбытия пациентов из лечения по сравнению со стандартным лечением [соотношение рисков (risk ratio) RR=0,74; 95% ДИ 0,58–0,95]. Достоверность оценок колебалась от умеренной до очень низкой. Другие методы лечения способствовали созданию сети с меньшим количеством исследований. Результаты в целом показали согласованность в анализе чувствительности с исключением ряда факторов, в том числе роли приверженности исследователей и использования слепого метода в отношении лиц, оценивавших исходы. КПТ представляется эффективной в отношении работы с позитивными симптомами у пациентов с умеренной формой расстройства при шизофрении, с величиной эффекта в нижнем и среднем диапазоне, в зависимости от контрольного условия.

Ключевые слова: шизофрения, позитивные симптомы, психологические вмешательства, когнитивно-поведенческая терапия, сетевой мета-анализ.

(World Psychiatry 2018;17(3):316-329)

Психологические вмешательства при шизофрении разрабатывались в отношении многих аспектов этого расстройства и, согласно рекомендациям Национального института совершенствования качества охраны здоровья (National Institute for Health and Care Excellence – NICE)¹ Великобритании и Группы исследований исходов при шизофрении (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team – PORT)² в США, признаются в качестве полезных.

Применительно к этим видам лечения выполнялся ряд систематических обзоров рандомизированных исследований³. Однако результаты представляются неясными и зачастую противоречивыми. Например, в то время как некоторые обзоры^{4,5} выявили преимущество когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) перед стандартным лечением, другие авторы не смогли подтвердить эти выводы, как только ими были исключены неслепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)⁶. Кокрановский обзор говорит об эффективности КПТ в долгосрочной перспективе, но не в краткосрочной или среднесрочной⁷; при этом другой мета-анализ не нашел у КПТ никаких преимуществ⁸.

Более того, имеющиеся доказательные данные обладают несколькими недостатками. Прежде всего, во всех существующих обзорах одновременно сравнивались два метода лечения путем попарного мета-анализа. Этот способ обобщает результаты, только когда два метода уже сопоставлялись между собой в предыдущих исследованиях, что оставляет открытым вопрос о всех других возможных сравнениях. Даже в обзоре Turner и соавт.⁹, включавшем только исследования по сравнению двух «активных психологических вмешательств», попарный мета-анализ применялся для сравнения каждого вида вмешательства со всеми другими в совокупности, снова не предоставляя информации о сравнениях, которые не рассматривались в исследованиях.

Помимо этого, для существующих обзоров характерна неоднородная выборка, состоящая из пациентов с различными наборами симптомов. Ни один обзор не фокусировался отдельно на пациентах, имеющих позитивную симптоматику, которая – по крайней мере, в своей острой фазе – формирует ядро расстройства. Также в обзоре Zimmerman и соавт.⁵, посвященном оценке воздействия КПТ на

позитивные симптомы, выборка не была ограничена только лишь пациентами с этим видом симптомов.

С учетом этих ограничений в существующих доказательных данных до сих пор остается неясным, имеются ли эффективные и приемлемые виды психологических вмешательств, позволяющие лечить позитивные симптомы при шизофрении.

Целью настоящего исследования было превзойти указанные ограничения путем проведения сетевого мета-анализа, который интегрирует как прямые, так и косвенные сравнения видов вмешательств¹⁰ и предоставляет данные о различиях между ними даже там, где прямые сравнения невозможны. Подобный мета-анализ требует определенного уровня однородности генеральной совокупности, условий и методов исследования. Таким образом, для получения информации, полезной для клинической практики, необходим тщательный подход к определению целевой генеральной совокупности.

Данный сетевой мета-анализ рассматривает психологические вмешательства, направленные на работу с позитивными симптомами шизофрении у пациентов, имеющих эти симптомы в настоящий момент, чтобы получить результаты, актуальные для этой конкретной генеральной совокупности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и участники

Детализированная методология настоящего систематического обзора и сетевого мета-анализа приведена в протоколе исследования, зарегистрированном априори на PROSPERO (№ CRD42017067795) и опубликованном³. В описании результатов мы руководствовались заявлением PRISMA для сетевых мета-анализов^{11,12}.

Были отобраны исследования с участием взрослых пациентов с диагнозом шизофрении или расстройства шизофренического спектра (таких как шизофреническое или шизоаффективное расстройство) с активной позитивной симптоматикой или в фазе обострения, согласно формулировке критерия включения в исследование, без ограничений по условиям лечения, гендерной и этнической принадлежности. Мы обеспечили гомогенность исследований в рамках и за пределами сравнений видов вмешательств, исключив исследования на пациентах с преобладающими негативными симптомами, сопутствующими заболеваниями или психическими расстройствами, а также пациентов с первым психотическим эпизодом или риском психоза. Исследования включались, если как минимум 80% пациентов имели шизофрению или расстройство шизофренического спектра. В случае смешанной генеральной совокупности данные о пациентах с шизофренией извлекались при условии их доступности. Исследования включались независимо от использованных критериев диагностики.

Вмешательства и группы сравнения

Как было априори определено в протоколе³, под вмешательствами понимаются любые методы психологического лечения, применяемые в процессе взаимодействия между терапевтом и пациентом в рамках индивидуальной или групповой терапии с основной целью редукции позитивных симптомов.

Группы сравнения были классифицированы следующим образом: а) вмешательства (например, когнитивная реабилитация, психообразование) с первичной целью, отличной от работы с позитивными симптомами (например, когнитивные функции, информирование о болезни, соблюдение режима приема препаратов, функционирование), которые изначально анализировались в качестве отдельных узлов, а

затем комбинировались в анализе чувствительности; б) неактивный контроль, определяемый как вмешательство, контролирующее неспецифические аспекты терапии (например, выслушивание, рекреация и поддержка, терапия социальной активности, поддерживающее консультирование) и иногда также именуемые «психологическим плацебо»; в) стандартное лечение (т. е. пациенты, продолжающие получать стандартное психиатрическое лечение); г) лист ожидания.

Клинические исходы

Первичным исходом считалось изменение в позитивных симптомах при шизофрении, оцениваемое при помощи рейтинговых шкал, таких как позитивная субшкала Шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS)¹³, позитивная субшкала Краткой психиатрической рейтинговой шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS)¹⁴ или какая-либо другая опубликованная шкала.

В качестве вторичных исходов рассматривались: выбытие из исследования по любой причине, воздействие на общие симптомы шизофрении, влияние на негативные симптомы, ответ на терапию (как определено в исследовании), рецидив (определяемый при помощи рейтинговых шкал или, в случае невозможности, по повторной госпитализации из-за психопатологии), приверженность лечению и осознание, изменения в депрессивной симптоматике, качество жизни и функционирования, неблагоприятные события, которые могут быть связаны с психологическим лечением (по Linden и соавт.¹⁵) и смертность (рассматриваемая как смерть по любой причине, смерть по естественным причинам, смерть в результате суицида). Все исходы оценивались в конечной точке исследования, что определялось в каждом отдельном исследовании.

Стратегия поиска и критерии отбора

По базам EMBASE, MEDLINE, PsychINFO, PubMed, BIOSIS, Кокрановская библиотека, Международный реестр клинических исследований Всемирной организации здравоохранения и ClinicalTrials.gov нами был выполнен поиск РКИ, опубликованных до 10 января 2018 г. и посвященных сравнению психологических методов воздействия между собой или с нефармакологическими контрольными условиями у пациентов с шизофренией, имеющих активную позитивную симптоматику. Дополнительно мы искали библиографические списки предыдущих обзоров.

Ограничений по языку не вводилось, с тем лишь исключением, что не осуществлялся поиск по базам данных Китая. Мы обращались к авторам исследований, опубликованных в последние 30 лет, за недостающей или дополнительной информацией об их работах.

Извлечение данных и оценка риска систематической ошибки

Все тезисы исследований, идентифицированные поиском, изучались двумя исследователями из группы независимо друг от друга. Разногласия разрешались путем обсуждения, а в случае сомнений анализу подвергался текст работы целиком. Для всех подошедших работ оформлялись полные отчеты, которые затем вновь рассматривались двумя независимыми рецензентами. Разногласия обсуждались с ведущим автором исследования, а при необходимости за дополнительной информацией обращались к авторам работы.

Два исследователя независимо друг от друга извлекали данные из отобранных исследований, принимая во внима-

Характеристика исследований									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Watkinson и соавт. ²⁸	Великобритания	КПТ (n=57), стандартное лечение (n=56)	26	10,4	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Beschdoff и соавт. ²⁹	Германия	КПТ (n=40), психообразование (n=48)	8	11,9 (КПТ), 6,4 (психообразование)	Эпизод шизофрении или расстройства шизофренического спектра (МКБ-10)	SB	Высокий		
Birchwood и соавт. ³⁰	Великобритания	КПТ (n=98), стандартное лечение (n=99)	39	19	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (МКБ-10)	SB	Умеренный		
Dryu и соавт. ³¹	Великобритания	Когнитивная терапия (n=30), рекреация и поддержка (n=32)	12	Нет данных	Функциональный психоз (DSM-IV)	OL	Высокий		
Durham и соавт. ³²	Великобритания	КПТ (n=22), поддерживающая терапия (n=23), стандартное лечение (n=21)	39	20	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (МКБ-10 и DSM-IV)	SB	Высокий		
England ³³	Нет данных (страна автора – Канада)	Когнитивные сестринские вмешательства (n=44), стандартное лечение (n=21)	18	12	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Foster и соавт. ³⁴	Великобритания	КПТ (n=12), стандартное лечение (n=12)	4	4	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	OL	Высокий		
Freeman и соавт. ³⁵	Великобритания	КПТ (n=15), стандартное лечение (n=15)	8	6	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Низкий		
Freeman и соавт. ³⁶	Великобритания	КПТ (n=73), стандартное лечение (n=77)	8	5,5	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Высокий		
Freeman и соавт. ³⁷	Великобритания	КПТ (n=24), стандартное лечение (n=26)	12	7,3	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (клинический диагноз)	SB	Умеренный		
Garety и соавт. ³⁸	Великобритания	КПТ (n=27), семейная интервенция (n=28), стандартное лечение (n=28)	39	13,9	Неаффективный психоз (DSM-IV и МКБ-10)	SB	Умеренный		
Garety и соавт. ³⁸	Великобритания	КПТ (n=106), стандартное лечение (n=112)	39	14,3	Неаффективный психоз (DSM-IV и МКБ-10)	SB	Умеренный		
Gottlieb и соавт. ³⁹	США	КПТ (n=19), стандартное лечение (n=18)	24	10	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или психоз без конкретного указания (нет данных)	SB	Умеренный		
Habib и соавт. ⁴⁰	Пакистан	КПТ (n=21), стандартное лечение (n=21)	21	13	Шизофрения (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Haddock и соавт. ⁴¹	Великобритания	КПТ (n=10), поддерживающее консультирование (n=11)	5	10,2	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Haddock и соавт. ⁴²	Великобритания	КПТ (n=38), терапия социальной активности (n=39)	26	17 (КПТ), 17,4 (терапия социальной активности)	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Nazell и соавт. ⁴³	Великобритания	КПТ (n=15), лист ожидания (n=15)	12	8	Шизофрения и сходные расстройства (нет данных)	SB	Умеренный		
Krakvik и соавт. ⁴⁴	Норвегия	КПТ (n=23), лист ожидания (n=22)	26	20	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или персистирующее бредовое расстройство (МКБ-10)	OL	Умеренный		
Kiureg и соавт. ⁴⁵	Великобритания	КПТ (n=28), стандартное лечение (n=32)	39	18,6	Параноидная шизофрения (DSM-III-R)	OL	Высокий		
Lescombe и соавт. ⁴⁶	Канада	КПТ (n=48), тренинг социальных навыков (n=54), лист ожидания (n=27)	13	24	Расстройство шизофренического спектра (нет данных)	SB	Умеренный		
Lee и соавт. ⁴⁷	Южная Корея	Когнитивно-поведенческий тренинг социальных навыков (n=12), стандартное лечение (n=13)	7	12	Шизофрения (DSM-IV-TR)	SB	Умеренный		
Lee и соавт. ⁴⁸	Южная Корея	КПТ (n=25), поддерживающая терапия (n=25)	32	20,1	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Levine и соавт. ⁴⁹	Нет данных (страна автора – Израиль)	Когнитивная терапия (n=6), поддерживающая терапия (n=6)	6	6	Параноидная шизофрения (DSM-III-R)	Нет данных	Высокий		
Li и соавт. ⁵⁰	Китай	КПТ (n=96), поддерживающая терапия (n=96)	24	15	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
McLeod и соавт. ⁵¹	Великобритания	КПТ (n=10), лист ожидания (n=10)	12	8	Шизофрения (DSM-IV)	Нет данных	Высокий		
Morrison и соавт. ⁵²	Великобритания	Когнитивная терапия (n=37), стандартное лечение (n=37)	39	13,3	Шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (МКБ-10 или PANSS)	SB	Умеренный		
Repp и соавт. ⁵³	США	КПТ (n=32), поддерживающая терапия (n=33)	12	8,3	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Низкий		
Pinninti и соавт. ⁵⁴	США	КПТ (n=18), стандартное лечение (n=15)	12	11,93	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Rot-Kolder и соавт. ⁵⁵	Нидерланды	КПТ в виртуальной реальности (n=58), лист ожидания (n=58)	12	16	Психотическое расстройство (DSM-IV)	SB	Низкий		
Reestor и соавт. ⁵⁶	Канада	КПТ (n=24), стандартное лечение (n=21)	26	20	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Умеренный		
Sensky и соавт. ⁵⁷	Великобритания	КПТ (n=46), слушание (n=44)	39	19	Шизофрения (МКБ-10 – Исследовательские критерии и DSM-IV)	SB	Умеренный		
Startup и соавт. ⁵⁸	Великобритания	КПТ (n=47), стандартное лечение (n=43)	26	12,9	Шизофрения, шизофреноподобное расстройство или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	OL	Высокий		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
Taggart и соавт. ⁵⁹	Великобритания	КПТ (n=33), поддерживающее консультирование (n=26), стандартное лечение (n=28)	10	20	Шизофрения, шизоаффективный психоз или бредовое расстройство (DSM-III-R)	SB	Умеренный		
Trowet и соавт. ⁶⁰	Великобритания	КПТ (n=18), стандартное лечение (n=20)	26	16	Шизофрения или сходное расстройство (МКБ-10)	SB	Высокий		
Turkington и соавт. ⁶¹	Великобритания	КПТ (n=13), выслушивание (n=6)	8	6	Шизофрения (МКБ-10 – Исследовательские критерии)	SB	Умеренный		
Valmaggia и соавт. ⁶²	Нидерланды, Бельгия	КПТ (n=36), поддерживающее консультирование (n=26)	23	16	Шизофрения (DSM-IV)	SB	Умеренный		
van der Gaag и соавт. ⁶³	Нидерланды	КПТ (n=110), стандартное лечение (n=106)	26	13	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Velligan и соавт. ⁶⁴	США	КПТ (n=43), тренинг когнитивной адаптации (n=41), КПТ + тренинг когнитивной адаптации (n=40), стандартное лечение (n=42)	39	26,6 (КПТ), 27,5 (тренинг когнитивной адаптации), 27,5 (КПТ + тренинг когнитивной адаптации)	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV)	SB	Высокий		
Walhass & Kerp ⁶⁵	Саудовская Аравия	КПТ (n=3), стандартное лечение (n=3)	9	25	Шизофрения (МКБ-10)	OL	Умеренный		
Wittorf и соавт. ⁶⁶	Германия	КПТ (n=50), поддерживающая терапия (n=50)	33	20	Шизофрения, шизофреноподобное расстройство, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство (DSM-IV)	SB	Высокий		
Wykes и соавт. ⁶⁷	Великобритания	КПТ (n=45), стандартное лечение (n=40)	10	7	Шизофрения (DSM-IV)	OL	Высокий		
ACSTRN12616000 976482 ⁶⁸	Австралия	Метакогнитивный тренинг (n=28), когнитивная реабилитация (n=28)	4	4	Расстройство шизофренического спектра (DSM-V)	SB	Умеренный		
Wpki и соавт. ⁶⁹	Франция	Метакогнитивный тренинг (n=35), поддерживающая терапия (n=33)	8	14,6	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Высокий		
Favrod и соавт. ⁷⁰	Швейцария	Метакогнитивный тренинг (n=26), стандартное лечение (n=26)	8	7	Расстройство шизофренического спектра (МКБ-10)	SB	Умеренный		
Kumar и соавт. ⁷¹	Индия	Метакогнитивный тренинг (n=8), стандартное лечение (n=8)	4	8	Параноидная шизофрения (МКБ-10)	нет данных	Высокий		
So и соавт. ⁷²	Гонконг	Метакогнитивный тренинг (n=23), лист ожидания (n=21)	4	3,15	Расстройство шизофренического спектра (клинический диагноз)	SB	Умеренный		

Характеристика исследований (продолжение)									
Исследование	Страна	Метод воздействия (число пациентов)	Продолжительность исследования (недели)	Количество сессий	Диагноз	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки (общий)		
van Oosterhout и соавт. ⁷³	Нидерланды	Метакогнитивный тренинг (n=75), стандартное лечение (n=79)	8	8	Психотическое расстройство шизофренического спектра DSM-IV (DSM-IV-TR)	SB	Умеренный		
Shadwick и соавт. ⁷⁴	Великобритания	Терапия осознанности (mindfulness) (n=11), лист ожидания (n=11)	10	10	Психотическое расстройство (нет данных)	OL	Высокий		
Shadwick и соавт. ⁷⁵	Великобритания	Терапия осознанности (mindfulness) (n=54), стандартное лечение (n=54)	16	12	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (МКБ-10)	SB	Низкий		
Bach & Hayes ⁷⁶	США	Терапия принятия и ответственности (n=40), стандартное лечение (n=40)	16	4	Слуховые галлюцинации или бред (клинический диагноз) (81,25% имеют диагноз шизофрения, шизоаффективное расстройство или бредовое расстройство)	OL	Высокий		
Shawyer и соавт. ⁷⁷	Австралия	Терапия принятия и ответственности (n=49), выслушивание (n=47)	13	7	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (DSM-IV-TR)	SB	Низкий		
Schnackenberg и соавт. ⁷⁸	Германия	Консультирование, фокусированное на переживании (n=12), стандартное лечение (n=10)	44	Нет данных	Шизофрения или шизоаффективное расстройство (нет данных)	OL	Высокий		
Jeppet и соавт. ⁷⁹	Нидерланды	Интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях (n=39), стандартное лечение (n=39)	39	11	Неаффективный психоз, включая шизофрению, шизоаффективное или психотическое расстройство без конкретного указания (DSM-IV)	OL	Высокий		
Staic и соавт. ⁸⁰	Великобритания	АВАТАР-терапия (n=75), поддерживающее консультирование (n=75)	12	5,6 (АВАТАР-терапия), 5,1 (поддерживающее консультирование)	Расстройство шизофренического спектра или аффективное расстройство с психотическими симптомами (МКБ-10)	SB	Низкий		

Примечание. OL – открытое исследование (open label), SB – простое слепое исследование (single blind), PANSS – Шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale).

ние как основные тексты, так и дополнительные материалы, вносили необходимые сведения в базу Microsoft Access, созданную специально для настоящего исследования, и измеряли риск систематической ошибки инструментом оценки риска систематической ошибки Кокрановского сотрудничества¹⁶. Рассматривались следующие области возможного смещения: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения участников в группы, использование слепого метода в отношении участников и лиц, оценивавших исходы, неполные исходные данные, выборочная отчетность, предвзятость исследователей^{17,18}, другие систематические ошибки. Мы также сформировали общий рейтинг риска систематической ошибки для каждого исследования, основываясь на критериях, примененных в сетевом мета-анализе для антидепрессантов¹⁹.

Статистический анализ

Мы выполнили попарный мета-анализ с использованием модели случайных эффектов и сетевой мета-анализ в частотном подходе с помощью пакета *netmeta* в R (версия 3.4.3)^{20,21}. Была подсчитана стандартизованная разность средних (standardized mean difference – SMD) для непрерывных исходов и соотношение рисков (risk ratio – RR) для бинарных исходов, оба с 95% доверительным интервалом (ДИ). Также для каждого вида вмешательства было рассчитано относительное распределение путем определения поверхности под кумулятивной кривой распределения (Surface Under the Cumulative Ranking Curve – SUCRA) в частотном подходе (как P-значения)²².

Перед выполнением сетевого мета-анализа мы попытались оценить предположение о транзитивности. Оно подразумевает, что исследования, сравнивающие различные наборы методов вмешательств, достаточно схожи для того, чтобы обеспечить корректные косвенные выводы, что мы и пытались обеспечить, установив узкие критерии включения и добываясь как можно большей однородности генеральной совокупности как в рамках сравнения видов лечения, так и за его пределами. Также мы рассмотрели вопрос о том, распределяются ли похожим образом и модификаторы потенциального эффекта во всех доступных прямых сравнениях.

Мы взяли общий параметр неоднородности для различных сравнений видов лечения и вычислили дисперсию между исследованиями (τ^2) для каждого исхода. Уровень неоднородности был охарактеризован как низкий, умеренный или высокий на основе первого и третьего квантилей их эмпирических распределений²³. Статистическая несогласованность была оценена путем отделения прямых доказательств от косвенных, предоставленных всей сетью, и дальнейшей проверки на соответствие этих двух видов доказательств²⁴. Величина коэффициентов несогласованности (различия между прямыми и косвенными SMD) и соответствующие им значения *p* использовались для определения наличия несогласованности. Мы также применили модель для оценки взаимодействия результатов лечения, которая позволяет оценить непостоянство в сети в совокупности²⁵.

Для исследования возможных источников неоднородности и непостоянства мы спланировали априорный анализ субгрупп для первичного исхода по следующим модификаторам потенциального эффекта: количество сессий, продолжительность исследования, сеттинг (индивидуальная или групповая терапия), компетентность терапевта, начальная тяжесть состояния. Был выполнен анализ чувствительности с исключением открытых исследований, исследований только лишь с анализом полученного и завершеного лечения, исследований с общим высоким риском систематической ошибки¹⁹, исследований с высоким риском предвзятости исследователей, исследований, сфокусированных на резистентных к лечению пациентах и исследо-

ваний с неактивной группой сравнения. Нами также были оценены эффекты небольших исследований (потенциально ассоциированных с риском предвзятости при публикации) путем анализа воронкообразных участков в попарном мета-анализе и скорректированных по размерам воронкообразных участков, если исследований было 10 и больше²⁶. В дополнение к этому мы измерили достоверность оценок первичного исхода с помощью инструмента оценки достоверности CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis), адаптации системы градации измерения, разработки и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation framework – GRADE), разработанной специально для сетевого мета-анализа²⁷.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики включенных исследований

В результате поиска было найдено 21 772 ссылки (дата последнего обращения – 10 января 2018 г.), 2754 статьи были получены в полном тексте (рис. 1). Мы отобрали 62 рандомизированных контролируемых исследования, 53 из которых содержали пригодные данные и вошли в сетевой мета-анализ (с участием 4068 пациентов; см. таблицу).

В этих исследованиях сравнивались следующие методы психологического лечения: КПТ ($n=40$)^{28–67}, метакогнитивный тренинг ($n=6$)^{68–73}, терапия осознанности (mindfulness) ($n=2$)^{74,75}, терапия принятия и ответственности ($n=2$)^{76,77}, консультирование, фокусированное на переживании ($n=1$)⁷⁸, интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях ($n=1$)⁷⁹, и АВАТАР-терапия ($n=1$)⁸⁰.

Средний объем выборки составил 76,5 пациента (размах колебаний 6–218), а средняя продолжительность исследования – 13 недель (размах колебаний 4–44 недели). Из 3941 пациента с известными данными о поле 2361 были мужчинами (59,9%). Средняя продолжительность расстройства составляла 12,4 года, средний возраст пациентов – 37,4 года. В 9 исследованиях рассматривались только пациенты стационара, в 15 – только амбулаторные пациенты, в 14 – оба типа пациентов, а в 15 исследованиях информация о форме лечения пациентов не предоставлялась. В среднем пациенты имели симптомы шизофрении умеренной степени выраженности со средним баллом 68,26 по шкале PANSS^{81,82}. Благодаря готовности авторов к сотрудничеству нам удалось включить и неопубликованные данные для нескольких исследований^{36,37,41–43,57,61,68,72}.

Оценка риска систематической ошибки

Соответственно 6, 27 и 21 исследование были классифицированы как имеющие низкий, умеренный и высокий общий риск систематической ошибки (см. таблицу). Низкий риск показали: 26 (50%) исследований – относительно генерации случайной последовательности; 13 (25%) – относительно сокрытия распределения участников по группам; ни одно исследование – относительно использования слепого метода в отношении участников и персонала; 18 (34,6%) исследований – относительно использования слепого метода при оценках исходов; 7 (13,5%) – относительно систематической ошибки, связанной с выбыванием участников; 11 (21,1%) – относительно выборочной отчетности; 6 (11,5%) – относительно предвзятости исследователей и 41 исследование (78,8%) – относительно других возможных ошибок.

Первичный исход: позитивная симптоматика

На рис. 2 изображена сеть методов воздействия для первичных исходов. Два исследования не вошли в анализ,

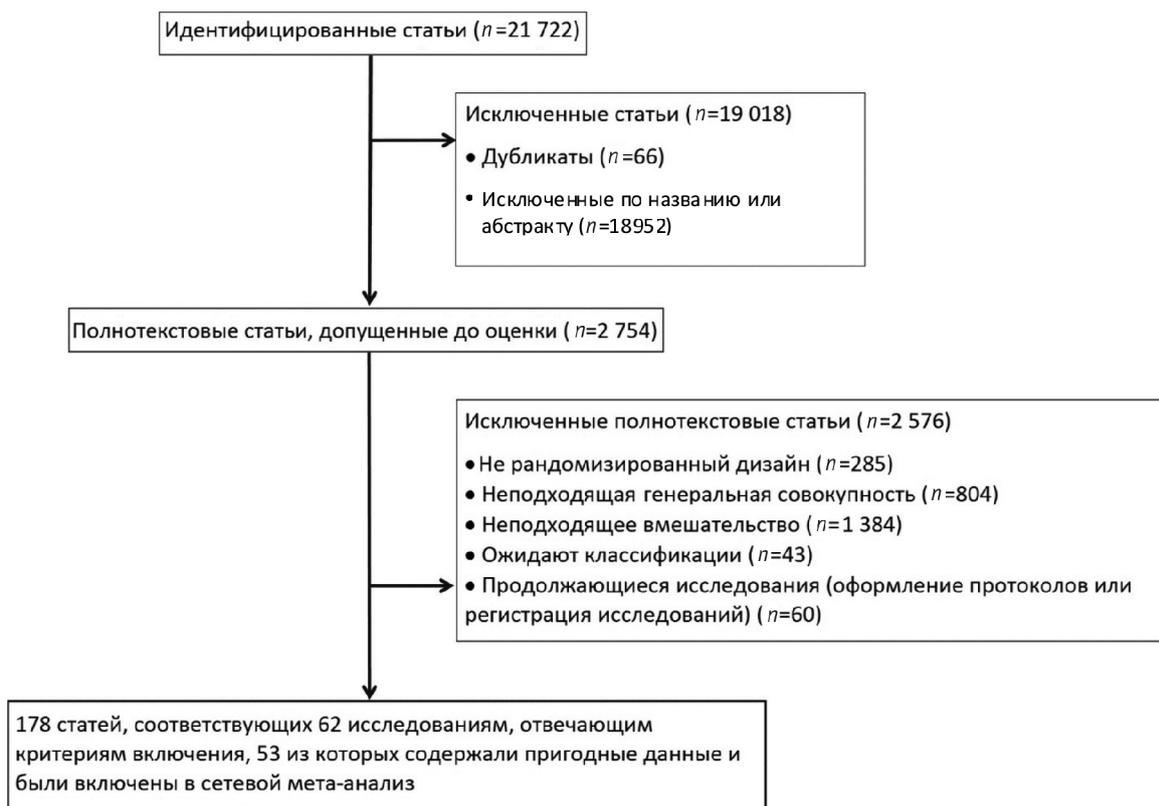


Рис. 1. Схема процесса отбора исследований по PRISMA.

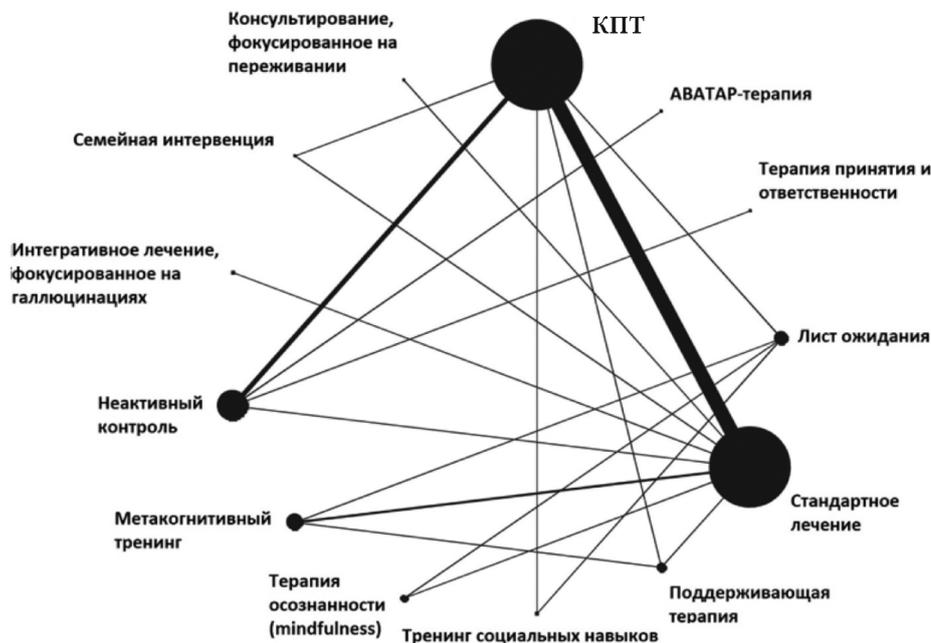


Рис. 2. Сетевой мета-анализ допустимых сравнений в отношении позитивных симптомов. Ширина линий пропорциональна количеству исследований, сравнивающих соответствующую пару методов воздействия. Размер узла пропорционален количеству исследований, предоставляющих данные по каждому из методов.

поскольку не обнаружили связей с остальной сетью, не предоставив ни прямых, ни косвенных доказательств^{29,68}.

Результаты сетевого мета-анализа для первичного исхода показали ассоциированность КПТ с более высоким уровнем редукции позитивной симптоматики по сравнению с неактивным контролем (SMD=-0,29; 95% ДИ от -0,55 до -0,03, семь РКИ предоставили прямые доказательства в

сетевой мета-анализ с низкой достоверностью оценок), стандартным лечением (SMD=-0,30; 95% ДИ от -0,45 до -0,14; 18 РКИ предоставили прямые доказательства со средней достоверностью оценок) и поддерживающей терапией (SMD=-0,47; 95% ДИ от -0,91 до -0,03; два РКИ предоставили прямые доказательства с низкой достоверностью оценок). В сопоставлении с листом ожидания раз-

ница была незначимой ($SMD=-0,24$; 95% ДИ: от $-0,65$ до $0,16$), однако прямые доказательства в это сравнение предоставили лишь два небольших исследования с 30 и 45 участниками, соответственно^{43,44} (рис. 3).

Одно из исследований, посвященное интегративной терапии, фокусированной на галлюцинациях, продемонстрировало снижение выраженности симптоматики по сравнению со стандартным лечением и поддерживающей терапией (умеренная и низкая достоверность оценок, соответственно). Относительные эффекты от всех прочих методов лечения были очень неопределенными, но в среднем отражали преимущество активного психологического лечения перед методами неактивного контроля.

Неоднородность дисперсии (τ^2) составила 0,0514, что расценивается как значение в диапазоне от низкого до умеренного²³. Тест оценки взаимодействия результатов лечения не выявил значительной несогласованности ($p=0,35$). Разделив прямые и косвенные доказательства для каждого сравнения, мы не нашли подтверждений несоответствия между двумя видами доказательств для любого из сравнений. Ни один из использованных нами методов не предоставил серьезной несогласованности, но, с учетом небольшого количества исследований для большинства из сравнений, мощность этих тестов невысока. Измерение достоверности оценок с помощью CINeMA показало уровень достоверности от умеренного к очень низкому, в основном из-за ограничений исследования (высокий риск систематической ошибки) и неточностей.

Интерпретация анализа субгрупп ограничена ввиду недостаточного количества исследований для разных субгрупп. Мы не обнаружили какого-либо явного указания на то, что преимущество КПТ перед стандартным лечением определяется количеством сессий, продолжительностью исследования, сеттингом (индивидуальной или групповой терапией), компетентностью терапевта или изначальной тяжестью состояния.

Аналогичным образом, после исключения различных исследований в анализе чувствительности осталось небольшое количество исследований для большинства методов лечения. После исключения открытых исследований результаты сравнения КПТ со стандартным лечением и поддерживающей терапией сохранили согласованность с основным анализом ($SMD=-0,27$; 95% ДИ от $-0,41$ до $-0,13$ и $SMD=-0,47$; 95% ДИ от $-0,86$ до $-0,08$, соответственно), в то время как различия между КПТ и неактивным контролем утратили значимость ($SMD=-0,14$; 95% ДИ от $-0,37$ до $0,09$).

Анализ чувствительности с исключением только исследований с анализом полученного и завершеного лечения, исследований с высоким риском систематической ошибки, исследований с высоким риском систематической ошибки ввиду предвзятости исследователей, а также исследований, сфокусированных на пациентах, резистентных к лечению, в целом соответствовал результатам основного анализа.

Результаты *post-hoc* анализа чувствительности с объединением групп сравнения «активного контроля» не отличались от основных.

Изучение эффекта небольших исследований и риска предвзятости при публикации с использованием обычного графика воронки не выявило никакой связи между точностью исследования и величиной эффекта (применимо только к сопоставлению КПТ со стандартным лечением). Однако график воронки, скорректированный по размеру, позволяет предположить, что небольшие исследования, которые не продемонстрировали никаких преимуществ новых методов психологического лечения перед старыми, недопредставлены в наших материалах (возможно, они остаются неопубликованными).

Вторичные исходы

КПТ и неактивный контроль оказались менее предпочтительны по сравнению со стандартным лечением с позиции частоты случаев выбытия из исследования (по всем причинам). Для всех методов лечения количество выбывших пациентов было меньше, чем для тренинга социальных навыков (за исключением АВАТАР-терапии, терапии принятия и ответственности и поддерживающей терапии; рис. 3).

Также КПТ была связана с более высоким уровнем редукции общих симптомов по сравнению с листом ожидания и стандартным лечением и с более высоким уровнем редукции негативной симптоматики по сравнению со стандартным лечением (рис. 4). Интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях, и КПТ ассоциированы с большей вероятностью ответа на лечение в сравнении со стандартным лечением и неактивным контролем.

С точки зрения приверженности лечению и осознания, метакогнитивный тренинг, тренинг социальных навыков, КПТ и стандартное лечение приводили к большим улучшениям по сравнению с поддерживающей терапией. КПТ была более эффективна, чем стандартное лечение, в отношении качества жизни и функционирования. Никаких значимых различий в отношении депрессии не наблюдалось. Смертность в целом была достаточно редка и не различалась в зависимости от методов лечения. Данных о рецидивах, неблагоприятных событиях и смертельных исходах было предоставлено очень мало.

Неоднородность дисперсии (τ^2) колебалась от 0 до 0,0649, т. е. от полного отсутствия до низкого и умеренного уровня. Модель оценки взаимодействия результатов лечения продемонстрировала некоторую несогласованность вторичных исходов применительно к депрессии ($p=0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это первый сетевой мета-анализ психологических воздействий в отношении пациентов с позитивными симптомами при шизофрении.

В 40 исследованиях наиболее часто встречающимся методом среди других стала КПТ. Мы обнаружили существенно более высокую эффективность КПТ по сравнению со стандартным лечением в отношении многих исходов (позитивные, общие и негативные симптомы, отклик на лечение, качество жизни и функционирования), большую эффективность по сравнению с неактивным контролем в отношении позитивных симптомов и отклика на лечение и по сравнению с поддерживающей терапией – в отношении приверженности лечению. Убедительных доказательств эффективности других методов получено не было, возможно, ввиду малого количества исследований.

КПТ также была ассоциирована с большим процентом выбытия пациентов из лечения по сравнению со стандартным лечением (18,8 против 12%). КПТ не всегда может быть подходящим методом, и не все пациенты могут захотеть участвовать в столь трудоемком лечении; впрочем, мы убеждены, что сопоставление КПТ по параметру числа пациентов, выбывших из лечения, с группой находящихся на стандартном лечении может быть некорректным. Последние по определению продолжают свое обычное лечение, и у них может быть меньше причин бросать его, в сравнении с теми, кому был назначен новый метод, который может представляться для них обременительным или сложным, или от которого они слишком многого ожидают и оказываются разочарованы, не получив результата за несколько сессий. Подтверждением этой гипотезы может служить тот факт, что при неактивном контрольном условии (когда сессии с пациентами ведутся в формате выслушивания или досуговых мероприятий) также наблюдался

HFIT	NMA 0.60 (0.10; 3.58)	NMA 0.53 (0.09; 3.01)	NMA 0.48 (0.08; 2.97)	NMA 0.48 (0.07; 3.20)	NMA 0.40 (0.08; 1.94); PWA 0.40 (0.08; 1.94)	NMA 0.39 (0.07; 2.29)	NMA 0.32 (0.06; 1.88)	NMA 0.31 (0.05; 1.82)	NMA 0.30 (0.06; 1.47)	NMA 0.28 (0.05; 1.39)	NMA 0.27 (0.05; 1.40)	NMA 0.11 (0.02; 0.66)
HFIT	MF	NMA 0.88 (0.30; 2.61)	NMA 0.80 (0.23; 2.79)	NMA 0.80 (0.21; 3.09)	NMA 0.67 (0.29; 1.56); PWA 0.67 (0.25; 1.74)	NMA 0.66 (0.24; 1.79); PWA 0.67 (0.14; 3.24)	NMA 0.54 (0.17; 1.70)	NMA 0.51 (0.16; 1.67)	NMA 0.50 (0.21; 1.19)	NMA 0.46 (0.19; 1.15)	NMA 0.45 (0.17; 1.19)	NMA 0.19 (0.07; 0.56)
NMA -0.31 (-1.23; 0.61)	AVATAR	MT	NMA 0.91 (0.28; 2.93)	NMA 0.91 (0.25; 3.27)	NMA 0.76 (0.36; 1.58); PWA 0.78 (0.34; 1.78)	NMA 0.75 (0.30; 1.85); PWA 0.68 (0.17; 2.71)	NMA 0.61 (0.21; 1.78)	NMA 0.58 (0.19; 1.75)	NMA 0.56 (0.26; 1.20)	NMA 0.52 (0.23; 1.17)	NMA 0.51 (0.21; 1.23)	NMA 0.22 (0.08; 0.58)
NMA -0.40 (-1.07; 0.28)	CBT	EFT	NMA 0.01 (-1.28; 1.29)	NMA 1.00 (0.25; 4.03)	NMA 0.83 (0.33; 2.08); PWA 0.83 (0.33; 2.08)	NMA 0.82 (0.25; 2.72)	NMA 0.67 (0.20; 2.24)	NMA 0.64 (0.19; 2.19)	NMA 0.62 (0.24; 1.59)	NMA 0.57 (0.22; 1.53)	NMA 0.56 (0.20; 1.58)	NMA 0.24 (0.07; 0.78)
NMA -0.47 (-1.21; 0.28)	NMA -0.07 (-0.44; 0.30)	MT	FI	FI	NMA 0.84 (0.29; 2.41); PWA 0.80 (0.24; 2.67)	NMA 0.82 (0.22; 3.02)	NMA 0.67 (0.18; 2.46)	NMA 0.64 (0.17; 2.43)	NMA 0.62 (0.22; 1.78); PWA 0.64 (0.20; 2.03)	NMA 0.58 (0.19; 1.72)	NMA 0.56 (0.18; 1.76)	NMA 0.24 (0.07; 0.86)
NMA -0.46 (-1.86; 0.94)	NMA -0.15 (-1.54; 1.25)	NMA 0.01	EFC	EFC	TAU	NMA 0.98 (0.45; 2.14)	NMA 0.80 (0.37; 1.77)	NMA 0.77 (0.34; 1.75); PWA 1.00 (0.31; 3.19)	NMA 0.74 (0.58; 0.95); PWA 0.76 (0.58; 0.98)	NMA 0.69 (0.48; 0.99); PWA 0.49 (0.27; 0.91)	NMA 0.67 (0.40; 1.11); PWA 0.44 (0.09; 2.02)	NMA 0.29 (0.13; 0.65); PWA 0.38 (0.15; 1.00)
NMA -0.55 (-1.46; 0.36)	NMA -0.15 (-0.79; 0.48); PWA -0.11 (-0.84; 0.63)	NMA -0.09 (-0.81; 0.64)	NMA -0.09 (-1.48; 1.29)	NMA -0.09 (-1.48; 1.29)	FI	WL	NMA 0.82 (0.28; 2.41)	NMA 0.78 (0.25; 2.39)	NMA 0.75 (0.35; 1.63); PWA 0.73 (0.27; 1.95)	NMA 0.70 (0.31; 1.59)	NMA 0.68 (0.28; 1.66)	NMA 0.36 (0.12; 1.03)
NMA -0.57 (-1.41; 0.28)	NMA -0.17 (-0.71; 0.38)	NMA -0.10 (-0.72; 0.52)	NMA -0.11 (-1.45; 1.24)	NMA -0.02 (-0.84; 0.81)	MF	NMA -0.04 (-0.78; 0.71)	AVATAR	NMA 0.95 (0.32; 2.81)	NMA 0.92 (0.43; 1.97)	NMA 0.86 (0.43; 1.73); PWA 0.86 (0.43; 1.73)	NMA 0.83 (0.34; 2.02)	NMA 0.37 (0.12; 1.13)
NMA -0.60 (-1.47; 0.27)	NMA -0.21 (-0.75; 0.34); PWA -0.10 (-0.69; 0.49)	NMA -0.14 (-0.77; 0.50)	NMA -0.15 (-1.50; 1.21)	NMA -0.05 (-0.89; 0.78)	NMA -0.04	NMA -0.04 (-0.78; 0.71)	SST	ACT	NMA 0.97 (0.42; 2.22)	NMA 0.90 (0.39; 2.05); PWA 1.15 (0.38; 3.52)	NMA 0.87 (0.34; 2.24)	NMA 0.37 (0.12; 1.13)
NMA -0.64 (-1.42; 0.14)	NMA -0.33 (-1.07; 0.41)	NMA -0.18 (-0.64; 0.29); PWA 0.28 (-0.46; 1.02)	NMA -0.18 (-1.49; 1.12)	NMA -0.09 (-0.84; 0.66)	NMA -0.07 (-0.66; 0.53); PWA -0.26 (-1.29; 0.77)	NMA -0.07 (-0.66; 0.53); PWA -0.26 (-1.29; 0.77)	NMA -0.04 (-0.61; 0.53); PWA 0.10 (-0.54; 0.74)	WL	CBT	NMA 0.93 (0.69; 1.25); PWA 0.94 (0.69; 1.27)	NMA 0.90 (0.57; 1.42); PWA 0.92 (0.58; 1.47)	NMA 0.39 (0.18; 0.81); PWA 0.32 (0.14; 0.73)
NMA -0.69 (-1.41; 0.03)	NMA -0.38 (-0.95; 0.19); PWA -0.38 (-0.95; 0.19)	NMA -0.22 (-0.67; 0.22)	NMA -0.23 (-1.50; 1.04)	NMA -0.14 (-0.82; 0.54)	NMA -0.12 (-0.72; 0.48)	NMA -0.12 (-0.72; 0.48)	NMA -0.09 (-0.69; 0.52)	NMA -0.05 (-0.53; 0.43)	IC	IC	NMA 0.97 (0.57; 1.66)	NMA 0.42 (0.19; 0.92)
NMA -0.69 (-1.35; -0.04); PWA -0.69 (-1.35; -0.04)	NMA -0.30 (-0.45; -0.14); PWA -0.28 (-0.44; -0.12)	NMA -0.23 (-0.58; 0.12); PWA -0.30 (-0.72; 0.13)	NMA -0.24 (-1.47; 1.00); PWA -0.24 (-1.47; 1.00)	NMA -0.14 (-0.78; 0.49); PWA -0.10 (-0.82; 0.62)	NMA -0.13 (-0.66; 0.40); PWA -0.06 (-0.67; 0.54)	NMA -0.13 (-0.66; 0.40); PWA -0.06 (-0.67; 0.54)	NMA -0.09 (-0.66; 0.47)	NMA -0.05 (-0.47; 0.36)	IC	TAU	NMA 0.97 (0.57; 1.66)	NMA 0.43 (0.18; 1.02)
NMA -0.91 (-1.85; 0.02)	NMA -0.60 (-1.43; 0.22)	NMA -0.45 (-1.19; 0.30)	NMA -0.46 (-1.86; 0.95)	NMA -0.36 (-1.27; 0.55)	NMA -0.35 (-1.19; 0.50)	NMA -0.35 (-1.19; 0.50)	NMA -0.31 (-1.16; 0.54)	NMA -0.27 (-1.04; 0.49)	NMA -0.22 (-0.82; 0.37); PWA -0.22 (-0.82; 0.37)	NMA -0.22 (-0.89; 0.45)	ACT	SST
NMA -0.87 (-1.66; -0.07)	NMA -0.55 (-1.32; 0.21)	NMA -0.40 (-0.88; 0.08); PWA -0.64 (-1.36; 0.08)	NMA -0.41 (-1.72; 0.90)	NMA -0.32 (-1.08; 0.45)	NMA -0.30 (-0.98; 0.38)	NMA -0.30 (-0.98; 0.38)	NMA -0.26 (-0.96; 0.43)	NMA -0.23 (-0.80; 0.35)	NMA -0.18 (-0.68; 0.33)	NMA -0.17 (-0.61; 0.27); PWA -0.11 (-0.88; 0.67)	NMA 0.05 (-0.74; 0.83)	ST

Методы воздействия

Случаи выбытия

Методы воздействия

Позитивные симптомы

Рис. 3. Сравнения методов психологического воздействия на позитивные симптомы и случаев выбытия пациентов из исследования. Результаты для позитивных симптомов представлены в нижнем треугольнике, результаты для случаев выбытия – в верхнем треугольнике. Значимые результаты выделены жирным шрифтом. Относительные эффекты от лечения измерены при помощи SMD для позитивных симптомов и RR – для случаев выбытия из лечения, с 95% ДИ. SMD ниже 0 и RR ниже 1 соответствуют лечению, определяемому по столбцу. Значение SMD -0.2 рассматривается как низкое, -0.5 – как среднее и -0.8 – как высокое. Чтобы получить SMD для сравнений в обратном направлении, следует взять обратные отношения. Здесь и на рис. 4: ACT – терапия принятия и ответственности (acceptance and commitment therapy), CBT – когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavioral therapy), EFC – консультирование, фокусированное на переживаниях (experience focused counselling), FI – семейная интервенция (family intervention), HFIT – интегративное лечение, фокусированное на галлюцинациях (hallucination focused integrative treatment), IC – неактивный контроль (inactive control), MF – метакогнитивный тренинг (metacognitive training), MT – терапия осознанности (mindfulness), SST – тренинг социальных навыков (social skills training), ST – поддерживающая терапия (supportive therapy), TAU – стандартное лечение (treatment as usual), WL – лист ожидания (waitlist), NMA – сетевой мета-анализ (network meta-analysis), PWA – попарный мета-анализ (pairwise meta-analysis).

CBT	NMA 0.05 (-0.40; 0.49)	NMA 0.01 (-0.37; 0.39); PWA 0.08 (-0.32; 0.48)	NMA -0.00 (-0.65; 0.65); PWA 0.00 (-0.65; 0.65)	NMA -0.09 (-0.59; 0.41)	NMA -0.09 (-0.26; 0.08); PWA -0.09 (-0.26; 0.08)	NMA -0.12 (-0.48; 0.24); PWA -0.15 (-0.53; 0.22)	NMA -0.16 (-0.80; 0.48)	NMA -0.14 (-0.55; 0.26)	NMA -0.18 (-0.69; 0.33); PWA -0.19 (-0.78; 0.41)	NMA -0.16 (-0.29; -0.03); PWA -0.15 (-0.29; -0.02)
HFIT	ACT	NMA -0.04 (-0.63; 0.55)	NMA -0.05 (-0.84; 0.74)	NMA -0.14 (-0.81; 0.53)	NMA -0.14 (-0.55; 0.28); PWA -0.14 (-0.55; 0.28)	NMA -0.16 (-0.74; 0.41)	NMA -0.21 (-0.99; 0.57)	NMA -0.19 (-0.74; 0.36)	NMA -0.23 (-0.91; 0.44)	NMA -0.21 (-0.67; 0.26)
NMA -0.26 (-0.98; 0.46)	CBT	SST	NMA -0.01 (-0.77; 0.75)	NMA -0.10 (-0.73; 0.53)	NMA -0.10 (-0.52; 0.32)	NMA -0.13 (-0.55; 0.30); PWA 0.00 (-0.47; 0.47)	NMA -0.17 (-0.88; 0.54)	NMA -0.19 (-0.83; 0.44)	NMA -0.17 (-0.57; 0.23)	
NMA -0.10 (-1.55; 1.36)	NMA 0.16 (-1.13; 1.45)	EFC	ST	NMA -0.09 (-0.91; 0.73)	NMA -0.09 (-0.76; 0.59)	NMA -0.12 (-0.86; 0.63)	NMA -0.16 (-1.08; 0.75)	NMA -0.14 (-0.91; 0.62)	NMA -0.18 (-1.01; 0.64)	NMA -0.16 (-0.82; 0.51)
NMA -0.42 (-1.35; 0.51)	NMA -0.16 (-0.75; 0.43); PWA -0.08 (-0.71; 0.55)	SST	SST	HFIT	NMA 0.00 (-0.52; 0.53)	NMA -0.02 (-0.64; 0.59)	NMA -0.07 (-0.87; 0.74)	NMA -0.05 (-0.69; 0.59)	NMA -0.09 (-0.79; 0.61)	NMA -0.07 (-0.55; 0.41); PWA -0.07 (-0.55; 0.41)
NMA -0.43 (-1.21; 0.34)	NMA -0.17 (-0.46; 0.11); PWA -0.17 (-0.46; 0.11)	NMA -0.34 (-1.66; 0.99)	NMA -0.02 (-0.67; 0.64)	IC	IC	NMA -0.03 (-0.43; 0.37)	NMA -0.07 (-0.74; 0.59)	NMA -0.06 (-0.42; 0.31); PWA -0.06 (-0.42; 0.31)	NMA -0.10 (-0.63; 0.44)	NMA -0.07 (-0.28; 0.14); PWA -0.12 (-0.70; 0.47)
NMA -0.54 (-1.50; 0.43)	NMA -0.28 (-0.94; 0.39); PWA -0.23 (-1.01; 0.54)	NMA -0.44 (-1.88; 1.00)	NMA -0.12 (-1.01; 0.77)	NMA -0.10 (-0.83; 0.62)	FI	WL	NMA -0.04 (-0.66; 0.57); PWA -0.19 (-0.94; 0.55)	NMA -0.03 (-0.57; 0.51)	NMA -0.07 (-0.69; 0.55)	NMA -0.04 (-0.42; 0.34)
NMA -0.59 (-1.60; 0.41)	NMA -0.33 (-1.03; 0.37)	NMA -0.49 (-1.96; 0.98)	NMA -0.17 (-1.09; 0.74)	NMA -0.16 (-0.80; 0.48); PWA -0.16 (-0.80; 0.48)	NMA -0.06 (-1.02; 0.91)	ACT	MT	NMA 0.02 (-0.74; 0.77)	NMA -0.02 (-0.84; 0.79)	NMA 0.00 (-0.64; 0.65) PWA -0.26 (-1.25; 0.73)
NMA -0.59 (-1.47; 0.29)	NMA -0.33 (-0.86; 0.20); PWA -0.28 (-0.85; 0.29)	NMA -0.49 (-1.88; 0.90)	NMA -0.17 (-0.96; 0.62)	NMA -0.16 (-0.76; 0.45)	NMA -0.05 (-0.90; 0.79)	NMA 0.00 (-0.88; 0.88)	ST	AVATAR	NMA -0.04 (-0.69; 0.61)	NMA -0.01 (-0.44; 0.41)
NMA -0.62 (-1.46; 0.21)	NMA -0.36 (-0.80; 0.07); PWA -0.50 (-0.96; -0.05)	NMA -0.53 (-1.89; 0.83)	NMA -0.20 (-0.81; 0.40); PWA -0.10 (-0.78; 0.58)	NMA -0.19 (-0.71; 0.33)	NMA -0.09 (-0.88; 0.70)	NMA -0.03 (-0.86; 0.79)	NMA -0.03 (-0.72; 0.65)	WL	FI	NMA 0.03 (-0.48; 0.53); PWA 0.02 (-0.56; 0.60)
NMA -0.64 (-1.33; 0.06) PWA -0.64 (-1.33; 0.06)	NMA -0.38 (-1.82; 0.74); PWA -0.54 (-0.54; -0.17)	NMA -0.54 (-1.82; 0.74)	NMA -0.22 (-0.83; 0.40)	NMA -0.20 (-0.54; 0.13)	NMA -0.10 (-0.77; 0.56); PWA -0.06 (-0.82; 0.70)	NMA -0.05 (-0.77; 0.68)	NMA -0.05 (-0.59; 0.50); PWA 0.05 (-0.76; 0.86)	NMA -0.01 (-0.48; 0.45)	TAU	TAU
NMA -0.75 (-1.79; 0.29)	NMA -0.49 (-1.26; 0.28)	NMA -0.65 (-2.14; 0.84)	NMA -0.33 (-1.24; 0.58)	NMA -0.32 (-1.13; 0.50)	NMA -0.21 (-1.22; 0.79)	NMA -0.16 (-1.20; 0.88)	NMA -0.16 (-1.09; 0.77)	NMA -0.13 (-0.86; 0.61); PWA -0.69 (-1.61; 0.22)	NMA -0.11 (-0.88; 0.66); PWA 0.77 (-0.37; 1.92)	MT

Методы воздействия

Негативные симптомы

Методы воздействия

Общие симптомы

Рис. 4. Результаты для общих симптомов представлены в нижнем треугольнике, результаты для негативных симптомов – в верхнем треугольнике. Значимые результаты выделены жирным шрифтом. Относительные эффекты от лечения измерены при помощи SMD с 95% ДИ. SMD ниже 0 соответствует лечению, определяемому по столбцу. Значение SMD -0.2 рассматривается как низкое, -0.5 – как среднее и -0.8 – как высокое.

более высокий процент выбытия пациентов из лечения, нежели при стандартном лечении.

В рассмотренных исследованиях пациенты в среднем имели психическое расстройство умеренной степени выраженности, в отличие от мета-аналитических исследований, посвященных тестированию антипсихотических препаратов в сравнении с плацебо, где принимали участие пациенты с выраженным расстройством⁸². Похоже, что пациенты, имеющие тяжелое состояние, обычно не участвуют в психотерапевтических исследованиях. Но это лишь отражает клиническую практику: психотерапия требует от пациента минимальной способности к сотрудничеству, которая отсутствует у многих, кто находится в крайне остром состоянии.

Интерпретация анализа субгрупп и анализ чувствительности были ограничены ввиду небольшого числа доступных исследований. Впрочем, результаты, касающиеся КПП, сохраняли стабильность после проведения всех запланированных анализов чувствительности, что подтверждает надежность этого метода вмешательства. Мы также проверили потенциальную роль приверженности исследователей¹⁸, исключив работы, в которых авторы апробируют эффективность методов, разработанных ими самими, – и не обнаружили существенных различий по сравнению с результатами основного анализа.

Открытым и чрезвычайно актуальным остается вопрос о том, могут ли психологические воздействия причинять вред¹⁵. Мы собрали все доступные материалы о неблагоприятных событиях, вероятно связанных с психологическими воздействиями, но обнаружили, что этот аспект очень мало затронут в исследованиях. Мы убеждены, что эту информацию необходимо собирать и освещать в последующих работах, чтобы внести больше ясности в обсуждение этой проблемы⁸³.

Наши результаты согласуются с данными нескольких предшествующих попарных мета-анализов, в которых отмечалась эффективность КПП в отношении как общих, так и позитивных и негативных симптомов шизофрении по сравнению с контролируемыми условиями⁴⁻⁶, но не с другими видами психотерапии⁷. Однако результаты прошлых исследований и обзоров эффективности КПП при шизофрении противоречивы.

В этом смысле решающе важную роль может играть фактор слепых исследований⁸. Здесь наши результаты контрастируют с выводами Jauhar и соавт.⁶: исключив исследования с участием не «ослепленных» экспертов, они не обнаружили различий между КПП и любым другим контролируемым условием. Мы же, напротив, выяснили, что преимущество КПП перед стандартным лечением и неактивным контролем сохранялось и в слепых исследованиях. Преимущество не отмечалось перед поддерживающей терапией и листом ожидания, однако лишь небольшое число исследований (два и одно соответственно) предоставили прямые доказательства для этих групп сравнения.

Тем не менее нашу работу нельзя напрямую сравнивать с работой Jauhar и соавт.⁶, поскольку они фокусировались на любых пациентах с шизофренией, не ограничиваясь лишь имеющими позитивную симптоматику, а также использовали несколько иные критерии оценки риска систематической ошибки и объединяли все группы сравнения вместе в своем попарном мета-анализе.

Наши выводы имеют следующие ограничения. Во-первых, полученные данные для других методов лечения, помимо КПП, и для КПП в сравнении с другими узлами, помимо стандартного лечения, базируются лишь на нескольких исследованиях, что дает низкую мощность для обнаружения возможных различий. Следовательно, результаты следует интерпретировать с осторожностью, особенно в части анализа чувствительности и анализа суб-

групп. По этой причине мы в своей интерпретации не фокусировались на иерархиях (распределение SUCRA): был риск создать обманчивое впечатление, так как отсутствуют статистически значимые различия между активными методами лечения.

Во-вторых, нас интересовало лечение позитивной симптоматики, а наблюдения, полученные для других исходов, могли быть производными от эффективного лечения позитивных симптомов. К примеру, пациент может страдать от синдрома отмены, недостатка спонтанности, депрессивных симптомов или сниженного качества функционирования из-за проблем, причиняемых бредом и галлюцинациями. Избавление от этого положительно сказывается как на качестве жизни, так и на других симптомах. Поэтому наши интерпретации касались главным образом позитивной симптоматики.

В-третьих, пациенты в охваченных нами исследованиях параллельно получали антипсихотические препараты. Мы собирали всю доступную информацию, касающуюся использования антипсихотиков, однако эти сведения представлялись редко, а в отношении экспериментальной и контрольной групп по отдельности – никогда. Единственным исключением является работа Morrison и соавт.⁵², где пациенты не получали лечения антипсихотиками (*post-hoc* анализ чувствительности с исключением этой работы существенно не изменил результатов). В результате оценить роль фактора фармакологического лечения оказалось невозможным. Впрочем, по нашему предположению, прием препаратов может иметь сходный эффект во всех группах исследования ввиду рандомизации. Более того, мы убеждены, что ситуация в исследованиях отражает и происходящее в реальной клинической практике, где психологическое воздействие рассматривается как дополнение к фармакотерапии, а пациенты обычно продолжают принимать свои лекарства.

С другой стороны, настоящая работа имеет и серьезные сильные стороны. Во-первых, исследование было тщательно спланировано в соответствии с руководством PRISMA и выполнялось в соответствии с основательной методологией, априори опубликованной в протоколе³. Все это подрагивало обстоятельный подход к критериям оценки исходов и оценке качества на уровне исследования (риска систематической ошибки), а также достоверности результатов на уровне исходов (CINeMA). Во-вторых, рассмотрение стандартного лечения и листа ожидания в качестве отдельных контролируемых условий позволило оценить их относительную эффективность. Это представляется особенно важным, так как в отношении листа ожидания были выявлены предположения о связи с эффектом ноцебо⁸³. В-третьих, строгие критерии отбора обеспечили гомогенность генеральной совокупности, что подтверждалось крайне низкой неоднородностью, согласованностью между прямыми и косвенными сравнениями, тестом разделения и тестом оценки взаимодействия результатов лечения. Это позволяет утверждать, что результаты данного исследования надежны.

В заключение следует отметить, что когнитивно-поведенческая терапия, по-видимому, эффективна в работе с позитивной симптоматикой у пациентов с умеренно выраженной степенью расстройства при шизофрении, с размерами эффекта в нижнем и среднем диапазоне, в зависимости от контролируемого условия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование было профинансировано Программой научных исследований и инноваций Европейского Союза «Горизонт 2020», грант Марии Склодовской-Кюри № 701717. Спонсор не имел никакого отношения к разработке дизайна исследования, сбору данных, ана-

лизу или интерпретации, написанию отчета или решению предоставить работу к публикации. Авторы благодарят S. Roberts за помощь в поиске литературы, P. Kratochwill за содействие в подготовке полного текста и его вычитке, Y. Zhu за помощь в подборе и получении данных китайских исследований и C. Sarmi за помощь в извлечении данных. Они благодарят авторов всех рассмотренных исследований, в особенности тех, кто предоставил дополнительную информацию и данные. На веб-сайте <http://www.psykl.mri.tum.de/node/69> можно найти расширенную информацию о стратегии поиска, отобранных методах воздействия, оценке риска систематической ошибки, результатах для вторичных исходов, распределениях SUCRA, оценке неоднородности и непостоянства, анализе субгрупп и анализе чувствительности, определении достоверности оценок. Эти сведения также можно получить у авторов по запросу.

Библиография

- National Collaborating Centre for Mental Health. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (Clinical Guideline CG82). London: National Collaborating Centre for Mental Health, 2009.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71-93.
- Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C et al. Psychological interventions for positive symptoms in schizophrenia: protocol for a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e019280.
- Wykes T, Steel C, Everitt B et al. Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophr Bull* 2008;34:523-37.
- Zimmermann G, Favrod J, Trieu VH et al. The effect of cognitive behavioral treatment on the positive symptoms of schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;77:1-9.
- Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *Br J Psychiatry* 2014;204:20-9.
- Jones C, Hacker D, Cormac I et al. Cognitive behaviour therapy versus other psychosocial treatments for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008712.
- Lynch D, Laws KR, McKenna PJ. Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 2010;40:9-24.
- Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E et al. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *Am J Psychiatry* 2014;171:523-38.
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012;3:80-97.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
- Shamseer L, Moher D, Clarke M et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;349:g7647.
- 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.
- Linden M, Schermuly-Haupt M-L. Definition, assessment and rate of psychotherapy side effects. *World Psychiatry* 2014;13:306-9.
- Higgins JPT, Churchill R, Chandler J et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 5.2.0, Cochrane, 2017.
- Munder T, Brüttsch O, Leonhart R et al. Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: an overview of reviews. *Clin Psychol Rev* 2013;33:501-11.
- Lieb K. von der Osten-Sacken J, Stoffers-Winterling J et al. Conflicts of interest and spin in reviews of psychological therapies: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010606.
- Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ et al. Comparative efficacy and acceptability of first-generation and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depression: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010919.
- Schwarzer G. meta: an R package for meta-analysis. *R News* 2007;7:40-5.
- Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R (Use-R!)*. Basel: Springer, 2015.
- Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:58.
- Rhodes KM, Turner RM, Higgins JPT. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60.
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
- Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
- Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods* 2012;3:161-76.
- Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99682.
- Barrowclough C, Haddock G, Lobban F et al. Group cognitive-behavioural therapy for schizophrenia. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;189:527-32.
- Bechdolf A, Knost B, Kuntermann C et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioural therapy and group psychoeducation in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:21-8.
- Birchwood M, Michail M, Meaden A et al. Cognitive behaviour therapy to prevent harmful compliance with command hallucinations (COMMAND): a randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2014;1:23-33.
- Drury V, Birchwood M, Cochrane R et al. Cognitive therapy and recovery from acute psychosis: a controlled trial. I. Impact on psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 1996;169:593-601.
- Durham RC, Guthrie M, Morton RV et al. Tayside-Fife clinical trial of cognitive-behavioural therapy for medication-resistant psychotic symptoms. Results to 3-month follow-up. *Br J Psychiatry* 2003;182:303-11.
- England M. Efficacy of cognitive nursing intervention for voice hearing. *Perspect Psychiatr Care* 2007;43:69-76.
- Foster C, Startup H, Potts L et al. A randomised controlled trial of a worry intervention for individuals with persistent persecutory delusions. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2010;41:45-51.
- Freeman D, Pugh K, Dunn G et al. An early Phase II randomised controlled trial testing the effect on persecutory delusions of using CBT to reduce negative cognitions about the self: the potential benefits of enhancing self confidence. *Schizophr Res* 2014;160:186-92.
- Freeman D, Dunn G, Startup H et al. Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomised controlled trial with a mediation analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:305-13.
- Freeman D, Waite F, Startup H et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for sleep improvement in patients with persistent delusions and hallucinations (BEST): a prospective, assessor-blind, randomised controlled pilot trial. *Lancet Psychiatry* 2015;2:975-83.
- Garety PA, Fowler DG, Freeman D et al. Cognitive-behavioural therapy and family intervention for relapse prevention and symptom reduction in psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;192:412-23.
- Gottlieb JD, Gidugu V, Maru M et al. Randomized controlled trial of an internet cognitive behavioral skills-based program for auditory hallucinations in persons with psychosis. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:283-92.
- Habib N, Dawood S, Kingdon D et al. Preliminary evaluation of culturally adapted CBT for psychosis (CA-CBTp): findings from developing culturally-sensitive CBT project (DCCP). *Behav Cogn Psychother* 2015;43:200-8.
- Haddock G, Tarrier N, Morrison AP et al. A pilot study evaluating the effectiveness of individual inpatient cognitive-behavioural therapy in early psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:254-8.
- Haddock G, Barrowclough C, Shaw JJ et al. Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2009;194:152-7.
- Hazell CM, Hayward M, Cavanagh K et al. Guided self-help cognitive behavioral intervention for VoiceEs (GiVE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials* 2016;17:351.

44. Krakvik B, Grawe RW, Hagen R et al. Cognitive behaviour therapy for psychotic symptoms: a randomized controlled effectiveness trial. *Behav Cogn Psychother* 2013;41:511-24.
45. Kuipers E, Garety P, Fowler D et al. London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. I: Effects of the treatment phase. *Br J Psychiatry* 1997;171:319-27.
46. Lecomte T, Leclerc C, Corbiere M et al. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:866-75.
47. Lee DH, Ko SM, Choi YS et al. A randomized controlled pilot study of cognitive behavioral social skills training (Korean version) for middle- or older-aged patients with schizophrenia: a pilot study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2012;51:192-201.
48. Lee DE, Lee HJ, Yoon OS et al. The effect of cognitive behavioral therapy in drug-resistant patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2013;52:26-32.
49. Levine J, Barak Y, Granek I. Cognitive group therapy for paranoid schizophrenics: applying cognitive dissonance. *J Cogn Psychother* 1998;12:3-12.
50. Li ZJ, Guo ZH, Wang N et al. Cognitive-behavioural therapy for patients with schizophrenia: a multicentre randomized controlled trial in Beijing, China. *Psychol Med* 2015;45:1893-905.
51. McLeod T, Morris M, Birchwood M et al. Cognitive behavioural therapy group work with voice hearers. Part 1. *Br J Nurs* 2007;16:248-52.
52. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1395-403.
53. Penn DL, Meyer PS, Evans E et al. A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2009;109:52-9.
54. Pinninti NR, Rissmiller DJ, Steer RA. Cognitive-behavioral therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2010;61:940-3.
55. Pot-Kolder RMCA, Geraets CNW, Veling W et al. Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:217-26.
56. Rector NA, Seeman MV, Segal ZV. Cognitive therapy for schizophrenia: a preliminary randomized controlled trial. *Schizophr Res* 2003;63:1-11.
57. Sensky T, Turkington D, Kingdon D et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:165-72.
58. Startup M, Jackson MC, Bendix S. North Wales randomized controlled trial of cognitive behaviour therapy for acute schizophrenia spectrum disorders: outcomes at 6 and 12 months. *Psychol Med* 2004;34:413-22.
59. TARRIER N, Yusupoff L, Kinney C et al. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *BMJ* 1998;317:303-7.
60. Trower P, Birchwood M, Meaden A et al. Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004;184:312-20.
61. Turkington D, Kingdon D. Cognitive-behavioural techniques for general psychiatrists in the management of patients with psychoses. *Br J Psychiatry* 2000;177:101-6.
62. Valmaggia LR, van der Gaag M, TARRIER N et al. Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005;186:324-30.
63. van der Gaag M, Stant AD, Wolters KJ et al. Cognitive-behavioural therapy for persistent and recurrent psychosis in people with schizophrenia-spectrum disorder: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:59-65.
64. Velligan DI, Tai S, Roberts DL et al. A randomized controlled trial comparing cognitive behavior therapy, cognitive adaptation training, their combination and treatment as usual in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:597-603.
65. Wahass S, Kent G. The modification of psychological interventions for persistent auditory hallucinations to an Islamic culture. *Behav Cogn Psychother* 1997;25:351.
66. Wittorf A, Jakobi UE, Bannert KK et al. Does the cognitive dispute of psychotic symptoms do harm to the therapeutic alliance? *J Nerv Ment Dis* 2010;198:478-85.
67. Wykes T, Hayward P, Thomas N et al. What are the effects of group cognitive behaviour therapy for voices? A randomised control trial. *Schizophr Res* 2005;77:201-10.
68. ACTRN12616000976482. Efficacy of individualised metacognitive therapy (MCT+) for delusions in psychosis. Australian New Zealand Clinical Trial Registry, 2016.
69. Briki M, Monnin J, Haffen E et al. Metacognitive training for schizophrenia: a multicentre randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2014;157:99-106.
70. Favrod J, Rexhaj S, Bardy S et al. Sustained antipsychotic effect of metacognitive training in psychosis: a randomized-controlled study. *Eur Psychiatry* 2014;29:275-81.
71. Kumar D, Zia Ul Haq M, Dubey I et al. Effect of meta-cognitive training in the reduction of positive symptoms in schizophrenia. *Eur J Psychother Couns* 2010;12:149-58.
72. So SH, Chan AP, Chong CS et al. Metacognitive training for delusions (MCTD): effectiveness on data-gathering and belief flexibility in a Chinese sample. *Front Psychol* 2015;6:730.
73. van Oosterhout B, Krabbendam L, de Boer K et al. Metacognitive group training for schizophrenia spectrum patients with delusions: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2014;44:3025-35.
74. Chadwick P, Hughes S, Russell D et al. Mindfulness groups for distressing voices and paranoia: a replication and randomized feasibility trial. *Behav Cogn Psychother* 2009;37:403-12.
75. Chadwick P, Strauss C, Jones AM et al. Group mindfulness-based intervention for distressing voices: a pragmatic randomised controlled trial. *Schizophr Res* 2016;175:168-73.
76. Bach P, Hayes SC. The use of acceptance and commitment therapy to prevent the rehospitalization of psychotic patients: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:1129-39.
77. Shawyer F, Farhall J, Thomas N et al. Acceptance and commitment therapy for psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2016;210:140-8.
78. Schnackenberg J, Fleming M, Martin CR. A randomised controlled pilot study of Experience Focused Counselling with voice hearers. *Psychosis* 2017;9:12-24.
79. Jenner JA, Nienhuis FJ, Wiersma D et al. Hallucination focused integrative treatment: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2004;30:133-45.
80. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T et al. AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:31-40.
81. Adams CE, Coutinho E, Davis JM et al. Cochrane Schizophrenia Group. The Cochrane library. Chichester: Wiley, 2011.
82. Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 2005;79:231-8.
83. Hutton P. Should people with psychosis be supported in choosing cognitive therapy as an alternative to antipsychotic medication: a commentary on a commentary. *Schizophr Res* (in press).

DOI:10.1002/wps.20577

Риск развития тардивной дискинезии при применении антипсихотиков первого и второго поколений в сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях: мета-анализ

Maren Carbon¹, John M. Kane¹⁻⁴, Stefan Leucht⁴, Christoph U. Correll^{1-3,5}

¹Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ³Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany; ⁵Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Считается, что риск развития поздней или тардивной дискинезии (ТД) при использовании антагонистов D2/серотониновых рецепторов и частичных агонистов D2-рецепторов (антипсихотиков второго поколения – АВП) значимо ниже, чем при применении антагонистов D2-рецепторов (антипсихотиков первого поколения – АПП). Поскольку некоторые исследования ставят под сомнение эту точку зрения, мы провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), чтобы определить отношение рисков (risk ratio – RR) и соотношение годовых оценок (rate ratio – RaR) для ТД при сравнении АВП с АПП и сравнении АВП между собой. Кроме того, мы рассчитали необработанные и годовые оценки рисков ТД для каждого антипсихотика. Были проанализированы данные 57 прямых сравнительных РКИ, включая 32 сравнительных исследования АПП и 86 сравнительных исследований АВП, в результате мета-анализа были выделены 32 пары сопоставления АПП–АВП и 35 пар АВП–АВП. Ежегодная заболеваемость ТД при использовании АПП составила 6,5% (95% ДИ 5,3–7,8%) против 2,6% (95% ДИ 2,0–3,1%) при применении АВП. Риск развития ТД и соотношение годовых оценок были ниже при использовании АВП по сравнению с АПП [RR=0,47; 95% ДИ 0,39–0,57; $p < 0,0001$, $k=28$, RaR=0,35; 95% ДИ 0,28–0,45; $p < 0,0001$, число пациентов, нуждающихся в лечении (number-needed-to-treat – NNT) = 20]. Мета-регрессия не показала дозозависимого эффекта АПП при сравнении в парах АПП и АВП ($Z=-1,03$; $p=0,30$). Соотношение годовых оценок (RaR) ТД отличалось в зависимости от АВП, выбранного в качестве препарата сравнения ($Q=21,8$; $df=7$; $p=0,003$), со значительным преимуществом оланзапина и арипипразола над другими АВП в попарных сравнениях. Попарное сравнение АВП между собой подтвердило преимущество оланзапина по сравнению с другими АВП (RaR=0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; $p=0,006$; $k=17$; NNT=100). Этот мета-анализ подтверждает наличие клинически значимого более низкого риска развития ТД при использовании АВП по сравнению с АПП, который не обуславливается высокими дозами АПП, и демонстрирует существенные различия по этому риску среди отдельных АВП.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, антипсихотики первого поколения, антипсихотики второго поколения, рандомизированные контролируемые исследования, шизофрения, мета-анализ, ежегодная заболеваемость, клозапин, арипипразол.

(World Psychiatry 2018;17(3):330-340)

Может ли развитие поздней или тардивной дискинезии (ТД), характеризующейся потенциально необратимыми патологическими непроизвольными движениями, связанное с лечением антагонистами D2-рецепторов (антипсихотиками первого поколения – АПП) и вызывающее значительное ухудшение функционирования и качества жизни пациентов^{1,2}, считаться неактуальным при лечении антипсихотиками второго поколения (АВП)?

Согласно исследованиям, проведенным до 2004 г., ежегодная заболеваемость ТД при лечении АВП оценивается в 0,8% у взрослых, не достигших пожилого возраста³, что составляет пятую часть аналогичного показателя при применении АПП (5,4%). Удивительно, однако, что в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) шизофрении, Британском исследовании анализа затрат на использование новейших антипсихотических препаратов при лечении шизофрении (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study – CUtLASS-1)⁴ и в рамках клинических антипсихотических исследований эффективности медицинских мероприятий (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – CATIE) в США, были зарегистрированы равные показатели развития ТД при использовании АВП и АПП⁵. Для превентивного снижения риска исследование CATIE⁵ не включало пациентов, имевших в анамнезе ТД на фоне применения АПП, а только в случае лечения АВП, что ограничило

интерпретацию данных о количестве зарегистрированных случаев ТД. Более того, большинство мета-анализов, посвященных АВП, не комментируют риск развития ТД, так как продолжительность большинства РКИ составляет менее трех месяцев (минимальная продолжительность, требуемая для установки диагноза поздней дискинезии^{6,7} и/или для констатации конечного исхода дискинезии), что не подходит для выявления случаев ТД⁸⁻¹⁰. Таким образом, информация о выявлении ТД во время проведения РКИ очень скудна.

Недавно мы обобщили данные о распространенности ТД¹¹ и обнаружили, что 20% пациентов на текущей терапии АВП имеют по меньшей мере умеренные проявления ТД. Это наблюдение контрастирует с клиническим представлением об исчезновении ТД при лечении АВП, возможно, из-за того, что легкие случаи ТД выявляются только при скрининге, но не воспринимаются как клинически значимые в обычной практике. Важно отметить, что показатели распространенности ТД могут не соответствовать непосредственному риску развития, связанному с нейролептической терапией, так как антипсихотики, которые пациент получает на момент оценки ТД, могут отличаться от препарата, вызвавшего развитие ТД.

Для определения частоты и относительного риска возникновения ТД при лечении АПП и АВП мы изучали РКИ с продолжительностью более трех месяцев, сравнивающие

два и более антипсихотических препарата и с зарегистрированными случаями ТД. Мы стремились описать риск ТД путем: а) классового сравнения объединенных данных об АПП в сравнении с каждым конкретным АВП, б) сравнения конкретного АПП с одним или несколькими конкретными АВП и в) сравнения между отдельными АВП.

Основываясь на нашем предыдущем исследовании³, мы предположили, что частота и относительный риск ТД будут ниже при применении АВП, по сравнению с АПП. Кроме того, учитывая связь между развитием ТД и дозой АПП¹², мы предположили, что исследования с использованием высоких доз АПП приведут к предполагаемому снижению риска ТД при применении АВП по сравнению с АПП. Наконец, исходя из взаимосвязи между распространенностью ТД и ранними паркинсоническими побочными эффектами¹², мы предположили, что применение АВП с высокой предрасположенностью к развитию экстрапирамидных побочных расстройств (ЭПР) будет сопряжено с более высоким риском развития ТД по сравнению с АВП с меньшим потенциалом развития ЭПР.

МЕТОДЫ

Обзор литературы

Два автора (С.С., М.С.) независимо друг от друга провели поиск сравнительных рандомизированных исследований в базах PubMed и Web of Science, без ограничений по языку или дате оригинала (последнее обновление поиска – 31 января 2018 г.). Для расширенного поиска были использованы следующие ключевые слова: all fields (= any field): (antipsychotic*) AND (amisulprid* OR aripiprazol* OR asepapin* OR clozapine OR olanzapin* OR paliperidon* OR quetiapin* OR risperidon* OR sertindole OR ziprasidon* OR zotepin* OR iloperidon* OR cariprazin* OR brexpiprazol* OR lurasidone OR blonanserin OR melperone) AND (randomized controlled trial); publication type: NOT review, – что включает в себя все научные области с перечислением различных представителей антипсихотиков первого и второго поколений, учитывающие только рандомизированные контролируемые исследования, исключая обзорные статьи.

Кроме того, мы вручную провели поиск ссылок среди мета-анализов Кокрановской библиотеки, посвященных АВП. В случаях отсутствия необходимых для мета-анализа данных в открытом доступе мы неоднократно обращались к авторам с просьбой предоставить дополнительную информацию и доступ к неопубликованным данным.

Критерии включения

Мы включили все прямые сравнительные исследования вышеперечисленных антипсихотиков в любых (пероральных и парентеральных) формах с любыми другими АПП и АВП, не учитывая возраст и пол участников исследования. В случае исследований, в которых по крайней мере один из препаратов сравнения относился к АВП, мы проверяли, чтобы действие АПП изучалось, когда уже были доступны АВП, избегая потенциальных смещений из-за временных эффектов в отношении различных выборок пациентов и схем дозирования в испытаниях, проводившихся до появления АВП.

Включенные исследования должны были содержать информацию о частоте возникновения лекарственно-индуцированной ТД у пациентов, не имеющих признаков дискинезии на начало исследования. Диагноз вероятной ТД может быть поставлен клинически или на основании шкалы, при условии что диагностические критерии четко определены и идентичны для всех видов терапии. Считались приемлемыми исследования как с фиксированным, так и с гибким режимом дозирования, если имелась исходная рандомизация. Были включены пациенты с любым пси-

хиатрическим или иным диагнозом, за исключением двигательных расстройств. Следовательно, антипсихотические исследования у пациентов с шизофренией с серьезными сопутствующими заболеваниями тоже не исключались. Также были включены исследования, допускающие сопутствующую или профилактическую терапию антихолинергическими лекарственными средствами, при этом антихолинергический препарат рассматривался как фактор, влияющий на проявления ТД. Исследования, в которых был возможен переход с одной терапии на другую, не рассматривались. Для исследований с перекрестным дизайном учитывались только результаты первого периода рандомизации, чтобы избежать перекрестных эффектов.

Минимальная продолжительность исследования для выявления случаев дискинезии составила три месяца. Однако более длительные периоды наблюдения являлись более предпочтительными, и продолжительность лекарственного воздействия рассматривалась как фактор влияния на развитие ТД. Исследования, в которых при лечении больного одновременно использовалось два и более антипсихотика, не рассматривались, поскольку мы стремились дифференцировать эффекты отдельных антипсихотиков. Мы рассматривали открытые рандомизированные исследования, но исключали их из анализа чувствительности для устранения недостатка ослепления, который, как было показано, является источником существенных систематических ошибок¹³.

Извлечение данных

Два автора (М.С., С.С.) независимо проверяли данные на соответствие критериям включения и исключения. Все разногласия были разрешены в ходе обсуждения.

В дополнение к изучению ТД при терапии отдельными антипсихотиками и разными классами антипсихотиков, регистрировались следующие характеристики: хлорпромазиновый эквивалент для АПП и оланзапиновый эквивалент для АВП (в соответствии с методикой, описанной Leucht и соавт.¹⁴, при этом 300 мг хлорпромазина соответствуют 10 мг оланзапина согласно методу суточной дозы), год публикации, дизайн исследования, географический регион, пол, возраст, этническая принадлежность пациента, клинические диагнозы, продолжительность болезни, тяжесть заболевания, сопутствующий паркинсонизм, шкальные оценки ТД, диагностические критерии ТД. Данные о тяжести ТД были представлены в небольшом количестве исследований. По возможности были использованы строгие критерии постановки ТД, поскольку это явление имеет большую клиническую значимость и подвержено меньшей изменчивости, чем вероятная ТД, согласно нестрогим критериям постановки диагноза.

Статистический анализ

Мы провели два параллельных анализа прямых сравнительных исследований в парах двух классов АПП–АВП и сравнение разных АВП между собой внутри одного класса. В обоих случаях расчет размера эффекта основывался на сопоставлении пар, аналогичных в исходных РКИ, чтобы избежать факторов, искажающих результаты. Таким образом, мы рассчитывали размер эффекта для каждой доступной комбинации. Из данных всех исследований мы получили количество случаев ТД при том или ином виде лечения (n – число пациентов, которым было назначено лечение, intent-to-treat, ИТТ) и продолжительности антипсихотического воздействия в эту группу. Затем мы рассчитали «сырой» риск заболеваемости ТД как отношение числа случаев ТД к общему числу пациентов и годовой риск заболеваемости как отношение числа случаев среди пациентов, получавших лечение, к общей длительности антипсихотического лечения (в человеко-годах), каждый с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).



Рис. 1. Блок-схема PRISMA

Число пациентов, нуждающихся в лечении (NNT), отражающее снижение годового риска ТД, рассчитывалось путем деления 1 на разность оценок.

В дальнейшем мы использовали сравнение в подгруппах и мета-регрессию, чтобы изучить относительное изменение риска в зависимости от класса антипсихотического препарата и конкретных факторов: среднего возраста, доли мужчин, принадлежности к европеоидной расе, дозировки (дихотомический анализ в зависимости от величины среднего/медианы изучаемой дозы: <500 мг в сравнении с ≥500 мг хлорпромазинового эквивалента или <3 мг в сравнении с ≥3 мг галоперидола в исследованиях с использованием галоперидола, или, проводя дихотомический анализ максимально разрешенной дозы галоперидола: <10 мг в сравнении с ≥10 мг), продолжительности и стадии болезни, тяжести заболевания, сопутствующего паркинсонизма, информации о ранее проводимой терапии АПП, года публикации, дизайна исследования, продолжительности исследования и финансирования, источника данных, методологических подходов, географической локации.

Проводился многофакторный анализ, в том числе показателей, значимость которых была определена при однофакторном анализе. Поскольку риск ТД является кумулятивным и тем выше, чем дольше пациент наблюдается, мы проводили анализ этих данных в переводе на соотношение годовых оценок (RaR), которые корректируют любые различия, возникающие из-за времени наблюдения. Все анализы использовали модель случайных эффектов и были двусторонними, с альфой, равной 0,05. Данные были проанализированы с помощью Comprehensive Meta-Analysis Version 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска данных

Из 3438 просмотров в PubMed и Web of Science были рассмотрены 273 полнотекстовые статьи, из которых 57 отвечали всем критериям включения (рис. 1). Примечательно, что 75 исследований были исключены из-за отсутствия отчетности по ТД.

Материал исследования

Сравнительные исследования АПП–АВП

В мета-анализ были включены 32 рандомизированных исследования, сравнивающих АПП и АВП, содержащие данные о заболеваемости ТД 10 706 испытуемых^{5,15–45}. Двадцать два из них были двойными слепыми исследованиями^{5,15,17,19,21–25,27–29,31,33,36,38–44} и десять были открытыми рандомизированными^{16,18,20,26,30,32,34,37,39,45} (частично со слепыми оценками). В большинстве исследований в качестве препарата сравнения из группы АПП был использован галоперидол. Все исследования, за исключением одного⁴³, включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра, и треть исследований не финансировались представителями фармакологической промышленности^{5,22,23,25,28,30,34–36,39,42,45}.

В целом исследования включали 65,6% мужчин, 63,2% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 37,7±12,4 года, а средняя продолжительность заболевания – 13,2±12,6 года. Средняя доза препарата в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент составила 423,9±252,4 мг/сут (в диапазоне 69–733,5 мг/сут) при лечении АПП и 522,6±199,3 мг/сут (в диапазоне 118–905,7 мг/сут) при лечении АВП¹⁴. Суммарный балл PANSS (по результатам

Таблица 1. Заболеваемость ТД при терапии различными антипсихотиками						
Антипсихотический препарат	Число исследований	Число пациентов	Средняя предварительная оценка заболеваемости		Средняя годовая оценка заболеваемости	
			%	95% ДИ	%	95% ДИ
АПП						
Перфеназин	1	853	3,3	0,5–17,4	3,7	0,1–6,7
Молиндон	1	20	2,4	0,1–38,5	4,2	От -0,8 до 16,5
Галоперидол	22	2975	6,6	4,5–9,6	7,5	5,9–9,2
Хлорпромазин	1	80	21,3	4,4–60,1	11,2	4,8–17,7
Флуфеназин	1	28	3,6	3,0–32,8	12,5	12,3–37,3
АВП						
Арипипразол	3	1215	0,9	0,3–3,1	1,7	От -0,8 до 4,1
Амисульпирид	3	558	1,5	0,4–5,4	2,4	От -0,4 до 5,2
Азеапин	4	1472	1,2	0,5–3,3	2,4	От -0,1 до 4,8
Рисперидон	20	853	4,2	2,6–6,6	2,4	1,2–3,5
Кветиапин	6	221	2,8	0,2–1,1	2,5	0,2–4,8
Оланзапин	29	5686	2,7	1,9–4,0	2,9	1,8–3,9
Зипрасидон	7	918	3,5	1,6–7,5	3,5	1,3–5,7
Клозапин	6	348	8,2	3,9–16,6	4,2	1,7–6,7
Лурасидон	1	427	2,6	0,5–13,1	4,8	От -0,2 до 9,3

Примечание. Показатели частоты развития ТД для отдельных препаратов не могут быть напрямую сопоставлены, так как они взяты не из рандомизированных исследований, в которых сравнивались эти препараты, а объединены вне зависимости от препаратов сравнения.

исследований, сообщающих об этом показателе^{5,21–24,27–30,33,34,36,38,40,42}) составил 76,3±20,2 балла в начале лечения. Медиана продолжительности исследования (в соответствии с дизайном) составляла один год (межквартильный диапазон составил [0,44; 2,0]). Медиана длительности наблюдения составила 108 человеко-лет [34,5; 254,3] для АВП и 73,1 человеко-года [25,0; 117,6] для АПП.

Некоторые исследования включали только пациентов с первым эпизодом или на ранних стадиях шизофрении. Средняя продолжительность болезни составила 14,0 [10,6; 17,1] года, $k=21$, для пациентов, получавших лечение АВП, и 13,7 [10,2; 17,4] года, $k=21$, для пациентов, принимавших АПП. Данные о предыдущем опыте терапии АПП были очень скудными; 16 исследований^{5,16,24,27,29,30,32,34–37,39,41,42,45,46} сообщали, что включали пациентов, ранее получавших лечение АПП. Средний процент пациентов, ранее имевших опыт терапии АПП, составил 76,4±30,5 [40,0; 100], $k=12$.

Большинство исследований (81,3%) сопоставления АПП и АВП использовали стандартизованные инструменты скрининга для выявления дискинезии. Наиболее часто использовалась Шкала патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS) в сочетании с критериями Schooler–Kane для определения возможной ТД. В четырех исследованиях^{5,21,23,32} сообщалось о ТД, диагностированной как по нестрогим критериям, так и по строгим, и в пяти исследованиях^{15,22,24,38,42} регистрировались случаи необратимой ТД. Для систематического скрининга также использовались шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale – EPRS)^{19,23,24,41,47}, шкала оценки St. Hans³⁰ и шкала оценки дискинезии²⁵. Только в шести исследованиях ТД оценивалась на основе клинической отчетности^{16,17,26,28,39,45}.

Сравнительные исследования АВП–АВП

Двадцать три рандомизированных исследования, сравнивающие действие различных АВП, включавшие 9153 пациента, содержали данные о заболеваемости ТД и были включены в мета-анализ (препараты сравнения: оланзапин^{31,47–59}, клозапин^{60–62} или рисперидон^{63–68}).

Сравнение АВП–АВП также включало в себя данные сравнительных исследований АПП и АВП, в которых проводилась рандомизация в различные группы АВП и име-

лись данные о развитии ТД при терапии конкретным антипсихотиком, таким образом были добавлены данные о терапии АВП из пяти вышеперечисленных исследований^{5,30,31,34,41}.

На основании частоты включенных исследований и использования в них конкретных антипсихотиков (но не априори) для анализа были сформированы три группы сравнительных исследований АВП–АВП: а) 19 сопоставлений с оланзапином в качестве единственного препарата сравнения; б) три сопоставления с клозапином в качестве единственного препарата сравнения; в) шесть сопоставлений с рисперидоном или палиперидоном (который является производным рисперидона) в качестве препарата сравнения. Эта последняя группа исключала оланзапин в качестве другого препарата сравнения, поскольку такие исследования были включены в первую группу. Мы использовали анализ чувствительности, чтобы разделить эффекты сравнения рисперидона и оланзапина в исследованиях первой и третьей групп.

Большинство исследований проводилось при участии взрослых с расстройствами шизофренического спектра; два исследования включали пациентов с биполярным расстройством^{57,64}; два исследования – с острым психотическим расстройством^{51,52}; одно – с первым психотическим эпизодом⁴⁸ и одно – пациентов с детским типом шизофрении или шизоаффективным расстройством²².

В целом, эти исследования включали 62,2% мужчин, 67,0% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 37,0±10,7 года, а средняя продолжительность заболевания – 11,8±6,8 года. Четыре исследования включали только пациентов с первым эпизодом или на начальной стадии шизофрении^{22,30,48,51}. Данные о предыдущем опыте терапии АПП были представлены только в шести исследованиях (при этом в трех исследованиях доля таких пациентов составила до 33%^{30,47,51} и в двух – более 50%^{5,50}).

Дозы АВП были преобразованы в соответствии с оланзапиновым эквивалентом¹⁴ и составили: а) для исследований с оланзапином – 13,5±3,4 мг/сут (в диапазоне 4,8–20,1 мг/сут) для оланзапина и 10,6±2,9 мг/сут (в диапазоне 6,8–13,6 мг/сут) для препаратов сравнения; б) для исследований с использованием клозапина – 10,7 мг/сут для клозапина и

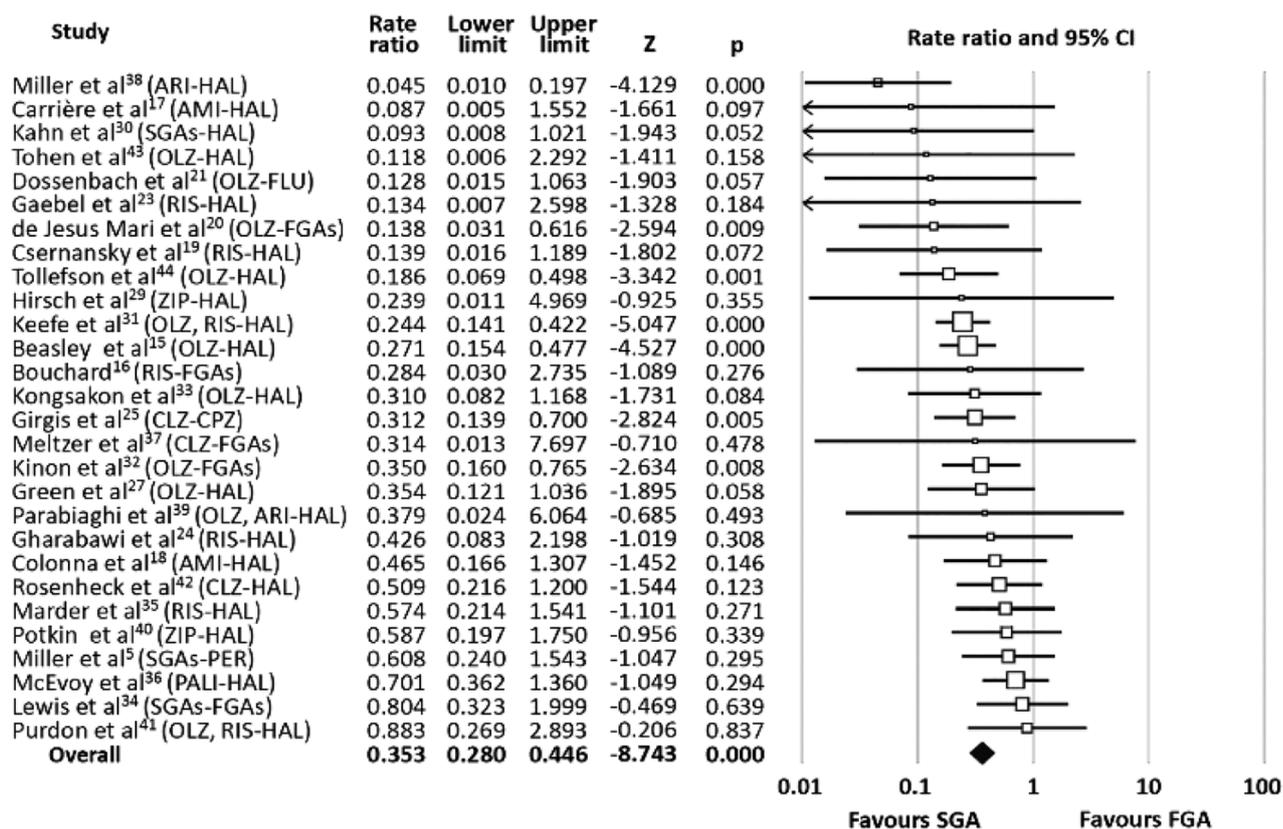


Рис. 2. Диаграммы соотношения оценок ТД по данным сравнительных рандомизированных исследований АПП и АВП. ARI – арипипразол, AMI – амисульприд, CLZ – клозапин, CPZ – хлорпромазин, HAL – галоперидол, OLZ – оланзапин, PALI – палиперидон, PER – перфеназин, RIS – рисперидон, ZIP – zipрасидон; Study – исследование, Rate Ratio – соотношение оценок, Lower limit – минимальное значение, Upper limit – максимальное значение, Rate ratio and 95% CI – соотношение оценок и 95% доверительный интервал.

21,0±4,6 мг/сут (в диапазоне 19,0–23,4 мг/сут) для препаратов сравнения; в) для исследований с использованием рисперидона или палиперидона – 12,1±3,2 мг/сут (в диапазоне 8,6–16,0 мг/сут) для рисперидона/палиперидона и 12,3±2,7 мг/сут (в диапазоне 8,6–15,0 мг/сут) для препаратов сравнения. Среднее значение суммарного балла PANSS (по результатам исследований, в которых имелись эти данные^{22,47–49,52,54,58,63,67,68}) составило 79,5±16,6 балла.

В отличие от исследований АПП–АВП, стандартные инструменты оценки ТД в исследованиях АВП–АВП применялись существенно реже (в 64,3% случаев), причем в трети исследований оценка проводилась только на основании клинической отчетности и сообщений пациентов^{48,50,52,54,58,63,67,68}. Большинство исследований сообщали об обратимой ТД, за исключением САПЕ⁵.

Общий анализ выборки: средняя частота встречаемости ТД в рандомизированных исследованиях

Средне взвешенная частота встречаемости ТД по данным всех исследований АПП составила 6,5% (95% ДИ 4,6–9,0%) для 3763 пациентов, получавших 32 варианта лечения. Ежегодная заболеваемость составила 6,5% (95% ДИ 5,3–7,8%; табл. 1).

Средняя взвешенная частота встречаемости ТД по данным всех исследований АВП составила 3,0% (95% ДИ 2,4–3,8%) для 15 092 пациентов, включенных в 86 схем лечения. Ежегодная заболеваемость составила 2,6% (95% ДИ 2,0–3,1%; см. табл. 1).

Поскольку рандомизация в отношении ТД в исследовании САПЕ была неравномерной (пациентов с ТД в анамнезе было запрещено рандомизировать в группу АПП), анализ чувствительности выполнялся после исключения дан-

ных САПЕ, в результате средняя взвешенная ежегодная заболеваемость ТД для АПП составила 6,8% (95% ДИ 5,5–8,1%), а для АВП – 2,6% (95% ДИ 2,1–3,2%).

Дальнейший анализ чувствительности подтвердил полученные результаты, но привел к более низким показателям для АВП после исключения исследований с использованием клозапина (средне взвешенная ежегодная заболеваемость составила 2,4%; 95% ДИ 1,9–3,0).

Частота развития ТД в исследованиях, использующих только клиническую отчетность, а не систематический скрининг, составила 3,8% (95% ДИ 2,1–6,7%) для АПП и 0,9% (95% ДИ 0,3–2,4%) – для АВП.

Анализ сравнительных исследований АПП и АВП: риск развития ТД и показатели, влияющие на его вариабельность

Из 32 включенных исследований сравнения АПП и АВП только 28 внесли вклад в сравнительный анализ риска развития ТД, так как расчеты риска исключали исследования с нулевыми событиями при обоих видах лечения.

Первичный анализ

Относительный риск развития ТД (RR) был значительно ниже при терапии АВП по сравнению с АПП (RR=0,47; 95% ДИ 0,39–0,57; $p<0,0001$; $k=28$). Аналогично, соотношение годовых оценок (RaR), отражающее ежегодную заболеваемость, было значительно ниже при лечении АВП по сравнению с АПП (RaR=0,35; 95% ДИ 0,28–0,45; $p<0,0001$; $k=28$; NNT=20; 95% ДИ 15–31; рис. 2).

После исключения данных САПЕ относительный риск (RR) составил 0,35 (95% ДИ 0,27–0,44; $p<0,0001$; $k=27$). Соотношение годовых оценок (RaR) после исключения данных САПЕ составило 0,34 (95% ДИ 0,27–0,44; $p<0,0001$; $k=27$).

АВП	Число исследований	Число пациентов	Соотношение средних годовых оценок (95% ДИ)	p
Амисульпирид	3	558	0,37 (0,15–0,91)	0,032
Арипипразол	1	1215	0,045 (0,01–0,19)	0,000
Клозапин	2	405	0,39 (0,22–0,70)	0,001
Оланзапин	12	5624	0,25 (0,19–0,34)	0,000
Палиперидон	1	145	0,70 (0,35–1,36)	0,294
Кветиапин	2	786	0,94 (0,35–0,91)	0,915
Рисперидон	8	2479	0,38 (0,25–0,58)	0,000
Зипрасидон	4	887	0,57 (0,26–1,27)	0,169

АВП в сравнительных исследованиях АПП	Амисульпирид	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Рисперидон	Зипрасидон
Арипипразол	Q=5,75, p=0,017	Q=7,14, p=0,008	Q=5,04, p=0,025	Q=4,24, p=0,039	Q=11,27, p=0,004	Q=8,84, p=0,003
Амисульпирид	–	Q=0,07, p=0,94	Q=0,65, p=0,42	Q=4,24, p=0,039	Q=2,84, p=0,28	Q=0,49, p=0,49
Клозапин		–	Q=1,72, p=0,19	Q=2,72, p=0,13	Q=2,52, p=0,28	Q=0,58, p=0,45
Оланзапин			–	Q=6,12, p=0,013	Q=8,5, p=0,015	Q=3,6, p=0,06
Кветиапин				–	Q=4,15, p=0,15	Q=0,608, p=0,43
Рисперидон					–	Q=2,58, p=0,27

Примечание. Значимые эффекты выделены полужирным шрифтом.

Факторный анализ соотношения годовых оценок (RaR) для ТД

Среднее значение соотношения годовых оценок (RaR) для ТД значительно варьировало в зависимости от препарата сравнения ($Q=21,8$; $df=7$; $p=0,003$). Преимущество АВП перед АПП было наиболее выражено при сравнении с арипипразолом и наименее выражено при сравнении с кветиапином (табл. 2). Результаты попарных сравнений показали значимо более низкое соотношение годовых оценок (RaR) при терапии арипипразолом по сравнению со всеми другими АВП. Кроме того, соотношение годовых оценок (RaR) для оланзапина также было значимо ниже по сравнению с рисперидоном и кветиапином (табл. 3).

Препарат сравнения из группы АПП существенно не влиял на среднее значение отношения годовых оценок (RaR) ТД ($Q=0,23$; $df=1$; $p=0,63$). Преимущество АВП перед АПП сохранялось после исключения всех исследований, в которых галоперидол использовали в качестве препарата сравнения ($RaR=0,39$; 95% ДИ 0,25–0,61; $p<0,0001$; $k=8$). В тех исследованиях, где галоперидол был выбран в качестве препарата сравнения, были получены аналогичное соотношение годовых оценок ($RaR=0,34$; 95% ДИ 0,26–0,45; $p<0,0001$; $k=20$). В исследованиях, где в качестве препарата сравнения был использован не галоперидол^{5,21,25,34}, также было выявлено несколько более слабое, но значимое преимущество АВП перед АПП ($RaR=0,47$; 95% ДИ 0,27–0,82; $p=0,007$; $k=4$). Сравнение с другими исследованиями (т. е. с теми, в которых галоперидол выступал в качестве единственного или одного из возможных АВП) не показало существенных различий ($Q=1,27$; $df=1$; $p=0,26$).

RaR было сопоставимым у пациентов с первым психотическим эпизодом и на начальном этапе шизофрении^{22–25,27,30} по сравнению с выборками, не имевшими таких ограничений ($Q=0,04$; $df=1$; $p=0,85$). Предыдущий опыт терапии АПП не всегда был описан и ни в одном исследовании не было группы пациентов, которые в обязательном порядке не имели бы опыта терапии АПП.

RaR для ТД значительно варьировали в зависимости от финансирования ($Q=10,0$; $df=1$; $p=0,003$). Снижение частоты возникновения ТД при приеме АВП было подчеркнуто в спонсорских исследованиях, но наблюдалось независимо и

в академических исследованиях ($RaR=0,59$; 95% ДИ 0,39–0,87; $p=0,008$; $k=11$), и в исследованиях, финансируемых фармакологическими компаниями ($RaR=0,28$; 95% ДИ 0,21–0,35; $p<0,001$; $k=20$).

Смешанная регрессионная модель, включающая атипичный антипсихотик как препарат сравнения и спонсорство ($Q=20,74$; $df=6$; $p=0,002$), подтвердила независимость эффекта препарата сравнения ($Q=10,78$; $df=5$; $p=0,05$), в то время как финансирование спонсорами не оказывало значимого эффекта ($Z=-1,2$; $df=1$; $p=0,23$).

Факторный и мета-регрессионный анализ показали отсутствие существенного влияния возраста, пола, продолжительности болезни (как среди пациентов с различной длительностью заболевания, так и при сравнении пациентов с первым эпизодом и других выборок), тяжести заболевания, региона проведения исследования, продолжительности исследования, применения антихолинэргических препаратов, дизайна исследования (слепые исследования и исследования с известным препаратом), года проведения и методологических подходов. Не было выявлено дозозависимого эффекта АПП на соотношение годовых оценок (RaR) ТД, ни в случае, когда данные были дихотомизированы (ниже или выше 500 мг хлорпромазинового эквивалента; $Q=0,19$; $df=1$; $p=0,66$), ни при использовании средней дозы АПП в хлорпромазиновом эквиваленте в мета-регрессионной модели ($Z=-1,03$; $p=0,30$). Аналогично, не было обнаружено никакого эффекта от соотношения АПП–АВП на соотношение годовых оценок (RaR) ТД ($Z=1,56$; $p=0,12$).

Данные о тяжести ТД были представлены в небольшом количестве исследований (31,3%). Оценка тяжести ТД проводилась в очень гетерогенном формате, что не позволяло включить эту переменную в мета-анализ. Прекращение терапии из-за ТД описывалось редко, но несколько чаще при приеме АПП ($n=1$ при АПП по сравнению с $n=0$ при АВП²¹; 2,7% при терапии АПП против 0,7% при терапии палиперидоном³⁶). Неоднократно сообщалось о большей выраженности ТД при терапии АПП^{5,23,32,35,38}. Сообщения о тяжелых случаях ТД были редкими в целом и выявлялись только у пациентов, принимавших АПП, по данным четырех исследований^{27,38,40,41}.

Анализ сравнительных исследований АВП: риск ТД и факторы, влияющие на различия в соотношении годовых оценок (RaR)

Оланзапин и другие АВП (исключая клозапин)

В 28 исследованиях АВП–АВП, включенных в мета-анализ, наиболее часто рассматривался оланзапин, который выступал в качестве препарата сравнения в 17 исследованиях. Поскольку в исследованиях CATIE⁵ и EUFEST³⁰ рандомизация пациентов осуществлялась в группы терапии различными АВП, было доступно 19 сравнительных исследований оланзапина и АВП (исключая клозапин). В этих 19 исследованиях в качестве препаратов сравнения были задействованы рисперидон (k=9), азнапин (k=5), кветиапин (k=4), zipрасидон (k=3), амисульпирид (k=1) и арипипразол (k=1). Средняя доза в исследованиях при лечении оланзапином составила 13,5±3,4 мг/сут, 10,6±2,9 мг/сут – для других препаратов сравнения в пересчете на оланзапиновый эквивалент¹⁴. Три исследования^{22,52,68} не сообщали о случаях ТД и, таким образом, не внесли вклад в расчеты рисков, поскольку отсутствие риска формально оценить невозможно.

Относительный риск ТД при терапии оланзапином был значительно ниже, чем при терапии другими АВП, исключая клозапин (RR=0,67; 95% ДИ 0,50–0,90; p=0,008; k=17; NNT=100; 95% ДИ 63–250). Аналогично, соотношение годовых оценок ТД (RaR) было значительно ниже при терапии оланзапином по сравнению с другими АВП, исключая клозапин (RaR=0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; p=0,006; k=17).

Не было выявлено значимого влияния на соотношение годовых оценок (RaR) возраста, пола, региона проведения исследования, дозы оланзапинового эквивалента, использования холинергических препаратов, доли пациентов, ранее получавших терапию АПП, года проведения исследования, продолжительности заболевания и этапа болезни (первый эпизод или нет), спонсорства и дизайна исследования, препарата сравнения из группы АВП.

Соотношение годовых оценок развития ТД (RaR) при терапии оланзапином было значительно ниже по сравнению с терапией рисперидоном (RaR=0,57; 95% ДИ 0,37–0,89; p=0,015; k=6), который представляет собой самый распространенный препарат сравнения. Других различий при попарном сравнении различных АВП не обнаружено.

Чтобы исключить возможность того, что прямые сравнительные исследования оланзапина и рисперидона могли привести к положительному влиянию на соотношение годовых оценок (RaR) при лечении оланзапином и другими АВП (кроме клозапина), мы исключили эти исследования при проведении анализа чувствительности. Соотношение годовых оценок (RaR) ТД осталось значительно ниже при терапии оланзапином по сравнению со всеми другими АВП, исключая клозапин и рисперидон (RaR=0,68; 95% ДИ 0,46–0,99; p=0,047; k=12).

Клозапин и другие АВП

Было только три исследования, сравнивающих клозапин с другими АВП, в двух из них сравнение проводилось с оланзапином^{61,62}, а в одном – с другими различными АВП⁶⁰, при этом оланзапин принимали 50% испытуемых. Эти исследования включали только пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Среди пациентов было 71% мужчин, 77% принадлежащих к европеоидной расе, средний возраст составил 38,7±1,1 года, средняя продолжительность заболевания – 17,3±5,1 года, а средние дозы – 318,0±17,1 мг/сут для клозапина и 21,0±2,2 мг/сут для оланзапина.

Не было выявлено значимых различий относительно вероятного появления ТД при терапии клозапином и други-

ми АВП (RR=1,07, 95% ДИ 0,49–2,34, p=0,86, k=3; RaR=1,10, 95% ДИ 0,66–1,90, p=0,71, k=3).

Сравнительные исследования рисперидона/палиперидона и АВП (исключая оланзапин)

Было выбрано шесть исследований сравнения рисперидона или палиперидона с иными АВП, исключая оланзапин и клозапин, в четырех из которых использовались инъекционные формы пролонгированного действия (три с использованием рисперидона, одно – палиперидона) и дополнительно группы сравнения из исследования CATIE. Препаратами сравнения были арипипразол (k=2), лурасидон (k=1), кветиапин (k=1), zipрасидон (k=1) и смешанная группа АВП (k=1).

Пять из этих исследований включали пациентов с расстройствами шизофренического спектра, одно выполнялось при участии пациентов с биполярным аффективным расстройством. В выборке было 56% мужчин, 51% пациентов европеоидной расы, средний возраст составил 36,8±5,7 года, а средняя продолжительность заболевания – 10,9±3,3 года.

Не было выявлено различий в отношении рисков и соотношении годовых оценок развития лекарственно-индуцированной ТД при лечении рисперидоном/палиперидоном и другими препаратами сравнения из группы АВП (RR=0,88, 95% ДИ 0,50–1,56, p=0,66, k=7; RaR=0,94, 95% ДИ 0,65–1,35, p=0,72, k=7).

Для оценки влияния прямых сравнительных исследований рисперидона и оланзапина, которые были отнесены главным образом к первой группе, мы добавили эти исследования в анализ чувствительности при проведении анализа третьей группы. В результате не было получено различий в отношении оценок развития ТД, вызванной рисперидоном/палиперидоном, как и другими АВП, включая оланзапин (RaR=1,24; 95% ДИ 0,91–1,60; p=0,20; k=12).

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск развития ТД в зависимости от класса антипсихотиков

Этот мета-анализ сравнительных рандомизированных контролируемых исследований лекарственно-индуцированной ТД демонстрирует низкую, но клинически значимую частоту развития ТД (годовая заболеваемость при лечении АПП – 6,5%, при лечении АВП – 2,6%). Однако эти оценки основаны только на выявлении обратимой ТД и могут быть искусственно увеличены из-за использования оценочных шкал, которые не учитывают тяжесть симптомов и их прогрессирование. И наоборот, необработанные данные о встречаемости ТД, основанные только на клинических наблюдениях (для АПП – 3,8%, для АВП – 0,9%), имеют клиническую значимость, но могут быть недооценены.

Мы подтвердили нашу гипотезу о более низких показателях частоты развития ТД при лечении АВП по сравнению с АПП, с более низкими показателями относительного риска и соотношением годовых оценок на одну треть по сравнению с АПП с NNT=20. Стоит отметить, что частота зарегистрированных случаев ТД, основанных на клинической, а не скрининговой оценке, которая может отражать более серьезные и клинически значимые случаи, соответствует результатам более ранних исследований заболеваемости ТД при лечении АПП и в клинических испытаниях применения АВП³.

Значительное снижение риска развития ТД в зависимости от выбора терапии, выявленное в данном исследовании, контрастирует с выводами британского исследования CUtLASS-1⁴ и исследования CATIE, проведенного в США⁵, которые показали отсутствие различий относительно риска ТД при применении АПП и АВП. Хотя наши данные

состояли преимущественно из исследований, в которых в качестве препарата сравнения использовался галоперидол, дополнительные исследования не показали его влияния на различия между классами АПП и АВП. Соотношение годовых оценок ТД в исследованиях сопоставления галоперидола как препарата сравнения, с другими АПП не отличалось от тех, в которых использовались объединенные группы с терапией различными АПП (включая исследования CATIE и CUtLASS); и обе подгруппы препаратов сравнения, относящиеся к АПП, были независимо связаны со значительно большим риском развития ТД, чем препараты из группы АВП.

Примечательно, что исследования CATIE и CUtLASS имели методологические ограничения в отношении конкретного вопроса оценки ЭПР, поскольку они были разработаны для оценки эффективности антипсихотиков. В отличие от остальных исследований, включенных в этот мета-анализ, в группу пациентов, получавших АПП, в рамках исследования CATIE⁵ не были включены больные, имевшие в анамнезе проявления ТД, поскольку эти субъекты подвержены повышенному риску ТД после повторного воздействия АПП. Аналогично, в отличие от остальных исследований, включенных в этот мета-анализ, в исследовании CUtLASS-1 преобладало использование сульпирида (58% от всех АПП). Этот антипсихотик был отнесен к атипичным, на основании его высокого сродства к D2-рецепторам⁶⁹, что согласуется с его исключительно низким риском развития ЭПР⁷⁰. Интересно, что наши результаты близки к выводам ранних крупных исследований заболеваемости в клинических когортах, свидетельствующим о значительном снижении риска при лечении АВП по сравнению с АПП (0,51⁷¹ и 0,55, соответственно) после установления необходимости пожизненного приема антипсихотика⁷².

В связи с относительно низким абсолютным годовым риском развития ТД даже при терапии АПП, NNT для снижения риска развития ТД, равное 20, может оказаться слишком высоким, чтобы гарантировать влияние выбора антипсихотика на клинический исход. С другой стороны, годовой риск недооценивает индивидуальный риск ТД на протяжении жизни при хронических психических заболеваниях, в случаях когда продолжительность антипсихотического воздействия составляет около шести лет в 40-летнем возрасте⁷² и приближается к 15 годам у людей с расстройствами шизофренического спектра⁵. Поскольку индивидуальный риск развития ТД является кумулятивным, по крайней мере в течение первых пяти лет, снижение риска также следует рассматривать как кумулятивную величину в течение определенного периода лечения для каждого человека.

Вопреки более ранним предположениям, оказалось, что преимущество АВП по сравнению с АПП не были вызвано использованием высоких доз АПП, поскольку доза была исключена в качестве систематической ошибки при сравнении рисков применения АПП и АВП. Потенциальный дозозависимый эффект последовательно исключался с помощью различных подходов: а) средняя/медианная доза в исследовании; б) дихотомический анализ <500 мг против ≥500 мг хлорпромазинового эквивалента и <3 мг против ≥3 мг галоперидола; в) дихотомический анализ <10 мг против ≥10 мг галоперидола. Важно отметить, что этот вывод противоречит повторным наблюдениям, касающимся того, что индивидуальный риск развития ТД увеличивается с более высокими дозами АПП и появлением клинически значимых ЭПР¹². Другие факторы риска, которые ранее были установлены как индивидуальные, такие как возраст и пол, также не оказывали значимого влияния на относительный риск развития ТД при применении антипсихотических препаратов первого и второго поколений, предполагая, что доза препарата, возраст и пол являются общими факторами риска для разных антипсихотиков.

В соответствии с нашей гипотезой, факторный анализ показал, что снижение риска развития ТД при лечении АВП зависит от препарата сравнения из группы АВП. Снижение относительного риска ТД при сравнении с АПП наиболее выражено в исследованиях с арипипразолом или оланзапином в качестве препарата сравнения. Однако эту информацию следует интерпретировать с осторожностью, поскольку относительный риск и отношение годовых оценок ТД были повышены за счет исследований, финансируемых представителями фармакологической промышленности. Большинство исследований оланзапина было спонсировано представителями фармакологической промышленности, и, хотя модель смешанной регрессии официально подтвердила независимый эффект препарата сравнения из группы АВП при отсутствии эффекта от спонсорства, никакого определенного утверждения о взаимодействии этих факторов не может быть сделано из-за коллинеарности между лечением оланзапином и финансированием исследования представителями фармакологической промышленности.

С другой стороны, почему в преимущественно слепых исследованиях, спонсируемых представителями фармакологической промышленности, выявляются более благоприятные оценки ТД при лечении АВП? Исследования, проводимые за счет средств фармакологических компаний, отличались по следующим критериям: а) большее количество пациентов, получавших лечение АПП (но в мета-анализах количество пациентов в группах сравнения контролируется за счет взвешивания); б) более высокая доза препарата сравнения из группы АПП; в) более высокий средний возраст; г) меньшее число пациентов на начальных этапах заболевания; д) более подробная оценка ТД, основанная на клинических отчетах, которая, по-видимому, не способствует выбору стратегии лечения АПП пациентов с более тяжелыми проявлениями ТД. Тем не менее ни один из этих факторов не оказывал значимого влияния на соотношение годовых оценок (RaR) в этом мета-анализе.

Сопоставление АВП

Учитывая малый риск развития ТД при лечении оланзапином и арипипразолом по сравнению с лечением АПП, сравнение различных АВП, казалось, должно было подтвердить, что терапия препаратами с самым низким риском развития острого ЭПР⁷³, т. е. клозапином и оланзапином, также имеет самый низкий риск развития ТД. Однако различия в оценках риска ТД при лечении различными АВП, основанные на NNT, равном 100 для оланзапина и других АВП (исключая клозапин), были сравнительно небольшими, а кветиапин, который, согласно результатам мета-анализа, имеет сопоставимый риск развития острого ЭПР в сравнении с оланзапином и арипипразолом⁷³, показал самый высокий индивидуальный риск развития ТД среди всех АВП.

В отличие от результатов сопоставления АПП и АВП, никакого влияния спонсорства при сравнении различных АВП не было выявлено. Однако большинство этих исследований финансировались представителями фармакологической промышленности, что не давало возможности оценить влияние этого фактора. Тем не менее NNT, равное 100 для оланзапина, подчеркивает необходимость учитывать другие неблагоприятные эффекты, особенно риск кардио-метаболических осложнений при выборе АВП.

Интересно, что, в соответствии с более ранним исследованием заболеваемости ТД⁷², риск развития ТД при приеме клозапина и оланзапина был аналогичным выявленному в трех релевантных исследованиях. Однако в этих исследованиях использовались относительно невысокие дозы клозапина. Кроме того, не было исследований, сравнивающих клозапин и АВП (исключая оланзапин), что тем печальнее,

поскольку оланзапин и клозапин имеют общий побочный эффект в виде значительного набора массы тела. Поскольку терапия арипипразолом также, вероятно, связана с более низким риском развития ТД, чем лечение АПП, было бы ценным сравнительное исследование риска развития ТД при лечении частичным агонистом D2-рецепторов и клозапином.

Вопреки нашей первоначальной гипотезе о том, что АВП с более высоким потенциалом развития ЭПР, такие как рisperидон, будут способствовать более высокому риску ТД, не было выявлено значимых различий относительно риска развития ТД между разными АВП (исключая оланзапин и клозапин), но анализируемые данные были ограничены.

Ограничения

При интерпретации результатов необходимо учитывать некоторые ограничения.

Во-первых, несмотря на попытки получения доступа к данным, 75 рандомизированных исследований подходящей продолжительности нельзя было включить в анализ, поскольку они не предоставляли никакой информации о наличии ТД (и мы не смогли получить данную информацию от авторов). Такое число исследований означает существенную потерю информации. Важно отметить, что 32 из этих исследований сообщали о проведении систематического скрининга в рамках исследования, но информация о случаях ТД не была предоставлена. Вместе с тем отчеты по результатам суммарной шкальной оценки дискинезии являются достаточно распространенными, но не информативными, о чем говорилось выше^{10,11}.

Во-вторых, мета-анализы не могут оценить риск «невозникновения». Таким образом, исследования, в которых не наблюдались случаи ТД, не способствовали вычислению риска. Они влияли на расчет соотношения годовых оценок (RaR), поскольку их эффект отражается на NNT. С одной стороны, это недостаток методологии; с другой стороны, качество данных больших исследований у взрослых с хроническими психическими заболеваниями без единого случая заболеваемости ТД вызывает сомнения. В общей сложности пять исследований, включая четыре пары сопоставлений АПП и АВП^{22,26,28,45} и две группы сравнения при лечении разными АВП^{22,52}, не внесли вклад в результаты мета-анализа, что привело к несколько более низким значениям «сырого» уровня заболеваемости ТД в условиях контролируемых исследований; аналогичным образом, наблюдаемые различия также могут быть занижены.

В-третьих, поскольку минимальная продолжительность лечения для установления диагноза ТД должна составлять более 3 месяцев^{6,7}, этот временной интервал был выбран при скрининге заголовков и аннотаций подходящих исследований. Однако только одно четырехмесячное исследование из всех исследований продолжительностью менее 6 месяцев сообщало о дискинезии, вызванной приемом препаратов. Таким образом, мы воздержались от систематического получения данных о ТД по результатам исследований продолжительностью менее 6 месяцев (хотя формальный скрининг дискинезии был частью дизайна исследования). Для всех исследований длительностью от 6 месяцев были запрошены данные (даже если проект исследования не включал скрининг ТД). Часто говорится о том, что более короткие периоды наблюдения сопряжены с меньшей частотой выявления дискинезии. Это утверждение может быть проверено только с помощью поэтапной оценки новых случаев ТД, но наблюдение, свидетельствующее о значительном увеличении гиперкинезий на ранних этапах лечения галоперидолом, но не рisperидоном⁷⁴, противоречит этому. Средняя продолжительность исследования составила год, но предпочтение отдается более длительным периодам наблюдения.

В-четвертых, в большинстве исследований сообщается о мягких проявлениях ТД, что может привести к завышению числа клинически значимых случаев. Хотя это осторожная, ориентированная на безопасность и хорошо известная стратегия, важно узнать показатели стойкой ТД, выявленной с использованием шкальной оценки. С другой стороны, в некоторых исследованиях, в которых часто сравниваются два АВП, указаны только результаты клинически зарегистрированных случаев ТД без оценки по рейтинговой шкале. Наш факторный анализ не выявил систематического влияния методов скрининга на значения относительного риска и соотношения годовых оценок, но различия при сборе первичных данных необходимо учитывать при интерпретации результатов.

В-пятых, сообщается, что распространенность ТД среди пациентов, не имевших опыта лечения АПП, ниже, чем у пациентов, ранее принимавших АПП¹¹. Однако не было ни одного прямого сравнительного исследования АПП и АВП, которое позволило бы оценить влияние предыдущего опыта лечения АПП, а информация по данному вопросу в сравнительных исследованиях двух АВП относительно редка.

В-шестых, поскольку абсолютный риск ТД снижается (в исследованиях АВП в целом по сравнению с исследованиями АПП), влияние потенциала кофакторов, таких как адъювантная терапия другими препаратами, потенциально вызывающими ТД (например, метоклопрамидом^{75,76}, флунаризином⁷⁷ или антидепрессантами⁷⁸) может вести к систематической ошибке, которая не была предусмотрена в первичных данных.

ЭПР было охарактеризовано как наиболее важный фактор отсутствия приверженности лечению АПП⁷⁹. Напротив, по данным исследований EUFEST и CATIE⁸⁰, акатизия, паркинсонизм и дискинезия не влияли на приверженность лечению, однако по результатам другого крупного исследования, включавшего 2000 пациентов, получавших АВП и АПП⁸¹, влияние все-таки присутствует. Принимая во внимание высокую частоту клинически значимого увеличения массы тела при терапии АВП⁸², ЭПР частично утратило свое значение при принятии решения о выборе стратегии лечения. Тем не менее ТД остается проблемой в клинике двигательных расстройств: симптомы поздней дискинезии, связанные с терапией АВП, в последнее время превзошли численностью случаи ТД, связанных с терапией АПП, в клинике двигательных расстройств⁸³, вероятно, из-за применения АВП как по прямым показаниям, так и off-label.

ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что исторически сложившееся представление о более благоприятном профиле АВП в отношении риска развития ТД, которое был оспорено исследованиями CATIE и CUtLASS, в итоге было подтверждено.

Важно отметить, что для того, чтобы понять, отличаются ли АВП друг от друга в отношении риска развития ТД, методика сбора данных о поздней дискинезии при проведении сравнительных исследований в будущем должна проводиться с более ранними стандартами исследования. Оценка риска должна охватывать заболеваемость, тяжесть и стойкость нарушений, а также влияние на социальное функционирование и качество жизни. В идеале, базы данных должны оказывать помощь в точной оценке редких побочных эффектов в исследованиях антипсихотиков.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарят С. Arango, L. Citrome, M.R.K. Dossenbach, R. Rosenheck, S.W. Lewis, K.P. Hayhurst, P. Tyrer, S. Marder, D. Naber, S.G. Potkin, A. Parabiaghi, S.E. Purdon, A.I. Green, R.S. Keefe, R. Konga-kon, G. Gründer, B.J. Kinon, M.J. Cuesta, E. Johnsen и команду управле-

ния источниками данных Lilly за предоставление неопубликованных, а также за уточнение опубликованных данных.

Библиография

1. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics* 1985;26:305-7.
2. Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectr* 2017;7:1-8.
3. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.
4. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR et al. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387-92.
5. Miller DD, Caroff SN, Davis SM et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279-88.
6. Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-7.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
8. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD006654.
9. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD006625.
10. Haddad PM, Das A, Keyhani S et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol* 2012;26:15-26.
11. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
12. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1371-80.
13. Leucht S, Kissling W, Davis JM. How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:443-50.
14. Leucht S, Samara M, Heres S et al. Dose equivalents for antipsychotic drugs: the DDD method. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S90-4.
15. Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN et al. Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 1999;174:23-30.
16. Bouchard RH. Longitudinal comparative study of risperidone vs classical neuroleptics in the treatment of schizophrenia: 24 months of observation. *Encéphale* 2002;28:S31-2.
17. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry* 2000; 15:321-9.
18. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L et al. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:13-22.
19. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R et al. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
20. de Jesus Mari J, Lima MS, Costa AN et al. The prevalence of tardive dyskinesia after a nine month naturalistic randomized trial comparing olanzapine with conventional treatment for schizophrenia and related disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:356-61.
21. Dossenbach MR, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:311-8.
22. Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:583-94.
23. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1 year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763-74.
24. Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y. New-onset tardive dyskinesia in patients with first-episode psychosis receiving risperidone or haloperidol. *Am J Psychiatry* 2006;163:938-9.
25. Girgis RR, Phillips MR, Li X et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naïve, first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:281-8.
26. Glick ID, Marder SR. Long-term maintenance therapy with quetiapine versus haloperidol decanoate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:638-41.
27. Green AI, Lieberman JA, Hamer RM et al. Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis: two-year data. *Schizophr Res* 2006;86:234-43.
28. Grunder G, Heinze M, Cordes J et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry* 2016;3:717-29.
29. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J et al. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:516-23.
30. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
31. Keefe RS, Young CA, Rock SL et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:1-15.
32. Kinon BJ, Kollack-Walker S, Jeste D et al. Incidence of tardive dyskinesia in older adult patients treated with olanzapine or conventional antipsychotics. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015;28:67-79.
33. Kongsakon R, Trinidad-Onate P, Chaudhry HR et al. Asian outpatients with schizophrenia: a double-blind randomized comparison of quality of life and clinical outcomes for patients treated with olanzapine or haloperidol. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1157-70.
34. Lewis SW, Davies L, Jones PB et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10:1-165.
35. Marder SR, Glynn SM, Wirshing WC et al. Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160:1405-12.
36. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1978-87.
37. Meltzer HY, Bobo WV, Lee MA et al. A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;177:286-93.
38. Miller DD, Eudicone JM, Pikalov A et al. Comparative assessment of the incidence and severity of tardive dyskinesia in patients receiving aripiprazole or haloperidol for the treatment of schizophrenia: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1901-6.
39. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B et al. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:63-75.
40. Potkin SG, Weiden PJ, Loebel AD et al. Remission in schizophrenia: 196-week, double-blind treatment with ziprasidone vs. haloperidol. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1233-48.
41. Purdon SE, Jones BD, Stip E et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
42. Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337:809-15.
43. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011-7.
44. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
45. Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:57-63.

46. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN et al. Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154:1248-54.
47. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:36-45.
48. Arango C, Robles O, Parellada M et al. Olanzapine compared to quetiapine in adolescents with a first psychotic episode. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:418-28.
49. Breier A, Berg PH, Thakore JH et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1879-87.
50. Ciudad A, Alvarez E, Bousono M et al. Safety and tolerability of olanzapine versus risperidone: a one-year randomized study in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:105-14.
51. Cuesta MJ, Garcia de Jalon E, Campos MS et al. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:439-45.
52. Johnsen E, Jorgensen HA, Kroken RA et al. Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *Eur Psychiatry* 2013;28:174-84.
53. Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
54. Keks NA, Ingham M, Khan A et al. Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 2007;191:131-9.
55. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157-62.
56. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
57. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010;126:358-65.
58. Schoemaker J, Naber D, Vrijland P et al. Long-term assessment of asenapine vs. olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:138-46.
59. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
60. Lewis SW, Barnes TR, Davies L et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
61. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
62. Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 2001;49:52-63.
63. Addington DE, Labelle A, Kulkarni J et al. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry* 2009;54:46-54.
64. Chengappa KNR, Turkin SR, Schlicht PJ et al. A pilot, 15-month, randomised effectiveness trial of risperidone long-acting injection (RLAI) versus oral atypical antipsychotic agents (AAP) in persons with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2010;22:68-80.
65. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
66. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2367-77.
67. Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J et al. A prospective study comparing the long-term effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry* 2010;73:23-31.
68. Naber D, Hansen K, Forray C et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:498-504.
69. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
70. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR et al. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-90.
71. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia: a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1130-3.
72. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:463-74.
73. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
74. Emsley RA. Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients: a double-blind multicenter study. *Risperidone Working Group. Schizophr Bull* 1999;25:721-9.
75. Kenney C, Hunter C, Davidson A et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. *J Clin Pharmacol* 2008;48:379-84.
76. Matson JL, Mayville EA, Bielecki J et al. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide in persons with developmental disabilities. *Res Dev Disabil* 2002;23:224-33.
77. Chouza C, Scaramelli A, Caamano JL et al. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986;1:1303-4.
78. Vandewalle W, Boon E, Sienaert P. Movement disorders due to modern antidepressants and mood stabilizers. *Tijdschr Psychiatr* 2015;57:132-7.
79. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:67-72.
80. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L et al. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1158-66.
81. Garcia-Cabeza I, Gomez JC, Sacristan JA et al. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry* 2001;1:7.
82. Manu P, Dima L, Shulman M et al. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:97-108.
83. Zutshi D, Cloud LJ, Factor SA. Tardive syndromes are rarely reversible after discontinuing dopamine receptor blocking agents: experience from a university-based movement disorder clinic. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014;4:266.

DOI:10.1002/wps.20579

Коррекция распространенных побочных эффектов антипсихотических препаратов

T. Scott Stroup¹, Neil Gray²

¹New York State Psychiatric Institute, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ²Department of Psychiatry, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA

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

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

Положительные эффекты антипсихотических препаратов иногда перекрываются неблагоприятными последствиями лечения. Эти последствия варьируют от относительно небольших проблем с переносимостью (например, умеренного седативного эффекта или сухости во рту) до очень неприятных (например, запора, акатизии, сексуальной дисфункции), болезненных (как, например, острое расстройство мышечного тонуса), уродующих (увеличения массы тела, поздней дискинезии), а также угрожающих жизни (например, миокардита или агранулоцитоза). Важно отметить, что профили побочных эффектов являются специфическими для каждого антипсихотического препарата и не полностью вписываются в классификацию антипсихотиков на препараты первого и второго поколений. В этой статье рассматриваются стратегии управления наиболее частыми побочными эффектами и определяются общие принципы, призванные оптимизировать положительные эффекты антипсихотиков. Антипсихотические препараты должны назначаться только при точных показаниях; продолжать применение антипсихотических препаратов следует при ощутимых преимуществах их воздействия. Если антипсихотик оказывает существенную пользу и побочный эффект от него не опасен для жизни, тогда первый метод регулирования его применения заключается в снижении дозы или корректровке графика дозирования. Следующий вариант – поменять антипсихотический препарат; это часто бывает разумным, если риск рецидива невысок. В некоторых случаях можно попытаться использовать поведенческую терапию. Наконец, во многих случаях необходимо применение сопутствующих лекарств, которые могут привести к значительному улучшению, хотя обычно их использование нежелательно. Среди таких методик лечения дистоний и паркинсонизма довольно часто эффективно применение антихолинергических препаратов; бета-блокаторы и антихолинергические препараты благоприятны при акатизии; метформин может привести к легкой или умеренной потере массы тела. Применение антихолинергических капель сублингвально уменьшает слюноотделение. Обычно лекарственная коррекция эффективна также при запоре или дислипидемии. Клиническая польза недавно одобренных методов лечения поздней дискинезии, валбеназина и деутетрабеназина, пока неясна.

Ключевые слова: антипсихотики, побочные действия, шизофрения, акатизия, тардивная дискинезия, паркинсонизм, дистония, импульсивные расстройства, слюнотечение, седация, сексуальные дисфункции, ортостатическая гипотензия, злокачественный нейролептический синдром, метаболические эффекты, агранулоцитоз.

(World Psychiatry 2018;17(3): 341-356)

Применение антипсихотических препаратов – это первая линия научно обоснованного лечения шизофрении и других первичных психотических расстройств. Некоторые антипсихотики также одобрены для лечения биполярного расстройства, резистентной депрессии, аутизма и расстройства Туретта. Кроме того, эти препараты назначаются off-label лицам с другими состояниями, такими как пограничное расстройство личности, обсессивно-компульсивное расстройство, нервная анорексия, бессонница, бред и различные синдромы деменции, включая болезнь Альцгеймера. Польза этих препаратов снижается их побочными эффектами, которые должны быть сопоставлены с их преимуществами относительно этих состояний.

У людей с шизофренией антипсихотические препараты часто оказывают колоссальное симптоматическое облегчение при галлюцинациях и бреде, а также улучшение дезорганизованных мыслей и поведения. Однако, поскольку их применение связано со множеством побочных эффектов, некоторые из которых являются серьезными с медицинской точки зрения, а многие из них влияют на отношение пациентов к лечению, в обсуждениях об использовании этих препаратов часто преобладает факт возникновения побочных эффектов, а не преимуществ от лечения ими. Это подчеркивается тем фактом, что эксперты и инструкции по применению обычно рекомендуют выбирать антипсихотические препараты на основе характеристик их побочных эффектов, которые значительно различаются, а не эффективности, которая у всех препаратов считается похожей^{1,2}. При непсихотических расстройствах и при off-

label назначении, для которых действие антипсихотических препаратов часто неясно, учет побочных эффектов жизненно важен, поскольку соотношение положительных воздействий к рискам ниже и значимо влияет на решение об использовании этих лекарств.

Оценки риска и положительного эффекта относительно того, следует ли назначать антипсихотические препараты для индивидуума, следует делать в соответствии с конкретными лекарствами (они различаются «поколениями» или «классом» лекарственного средства) и конкретной ситуацией (т. е. фактическими оценками благоприятного/неблагоприятного эффекта, ожидаемыми или испытываемыми индивидуумом). Поскольку преимущества от применения антипсихотиков иногда перекрываются их побочными эффектами и медицинскими рисками, понимание того, как таких проблем можно избежать и успешно управлять ими, важно для оптимизации использования этих важных, но противоречивых лекарств.

ОБЗОР РИСКОВ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Побочные эффекты от антипсихотических препаратов варьируют от относительно небольших проблем с переносимостью (например, умеренный седативный эффект или сухость во рту) до очень неприятных (запор, акатизия, сексуальная дисфункция и т. д.), болезненных (таких как острое расстройство мышечного тонуса), уродующих (увеличение массы тела, поздняя дискинезия и др.), а также угрожающих жизни (как примеру, миокардит или агранулоцитоз). Некоторые побочные эффекты имеют небольшие краткосрочные

Таблица 1. Профиль побочных эффектов избранных антипсихотических препаратов													
Побочные эффекты	AMI	ARI	CPZ	CLO	HAL	LUR	OLA	PAL	PER	QUE	RIS	SER	ZIP
Антихолинергические эффекты	0	0	++	+++	0	0	++	0	0/+	+/++	0	0	0
Острый паркинсонизм	+	+	+	0	+++	+/++	0/+	++	++	0	++	0/+	+
Акатизия	+	++	+	+	+++	+/++	+	+	++	+	+	+	+/++
Поздняя дискинезия	0/+	0/+	++	0	++	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+
Диабет	0/+	0/+	+++	+++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Увеличение массы тела	0/+	0/+	+++	+++	+	0/+	+++	++	++	++	++	++	0/+
Повышение уровня липидов	+	0/+	+++	++	0/+	0/+	+++	+	+	++	+	+	0/+
Слюнотечение	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Нейтропения	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Ортостатическая гипотензия	0/+	0/+	++	++	0	0/+	+	+	+	++	+	++	0
Гиперпролактинемия	+++	0	+	+	++	+	+	+++	++	0	+++	+	+
Удлинение интервала Q-T	++	0/+	0/+	++	0+	0/+	0/+	+	+	+	+	+/+++	++
Седация	0/+	0/+	++	+++	+	+/++	+/++	0/+	+	1b	+	0/+	+
Судороги	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

Примечание. AMI – амисульприд, ARI – арипипразол, CPZ – хлорпромазин, CLO – клозапин, HAL – галоперидол, LUR – лурасидон, OLA – оланзапин, PAL – палиперидон, PER – перфеназин, QUE – кветиапин, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, ZIP – zipразидон; 0: нет или неопределенный, 0/+ : минимальный/редкий, +: умеренный/иногда встречается, ++: умеренный/часто встречается, +++: тяжелый/встречается очень часто.

клинические воздействия (например, повышение уровня пролактина или сывороточного липида), но могут включать долговременный риск медицинских осложнений.

Каждый антипсихотический препарат имеет уникальный профиль побочных эффектов, который по-своему воздействует на людей. Поскольку частота побочных эффектов значительно различается при большом количестве антипсихотических препаратов, мы составили табл. 1, в которой оценивается относительная способность обычно используемых препаратов вызывать специфические побочные эффекты. В табл. 1 показано, что характеристики медицинских препаратов не сильно связаны с классификациями антипсихотиков первого и второго поколений. За важным исключением поздней дискинезии, которая чаще встречается у пациентов, получавших препараты первого поколения, такие как хлорпромазин и галоперидол, нет класс-специфичных побочных эффектов. Такой побочный эффект, как увеличение массы тела, не уникален для новых лекарств, он также присутствует и не во всех новых лекарственных средствах. Аналогичным образом, такие побочные эффекты, как акатизия и паркинсонизм, характерны для препаратов более старого поколения и некоторых более новых препаратов. Несколько побочных эффектов – судорожные припадки, нейтропения, сиалорея – появляются, фактически, только у клозапина.

Некоторые группы населения отчетливо реагируют на действие антипсихотических препаратов. Например, дети, подростки и пожилые люди с большей вероятностью будут испытывать определенные побочные эффекты или переносят их более тяжело. Молодежь более восприимчива к увеличению массы тела и седации, тогда как пожилые люди более уязвимы к последствиям ортостатической гипотонии (падения) и антихолинергическим воздействиям (когнитивным нарушениям). Кроме того, у разных людей риск развития и проявления побочных эффектов значительно различается.

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Прежде чем обсуждать регулирование конкретных побочных эффектов, мы предлагаем рассмотреть некото-

рые общие принципы оптимального назначения антипсихотических препаратов. Во-первых, антипсихотические препараты назначают только тогда, когда их применение будет иметь явное преимущество и не существует более безопасной альтернативы. Во-вторых, выбирать антипсихотический препарат необходимо, основываясь на клинической ситуации и предпочтениях пациента (например, не назначать лекарства, вызывающие ортостатические гипотонии у пожилых людей, не назначать лекарства, ведущие к существенному увеличению массы тела пациентов, контролирующих свой вес, избегать назначение препаратов, удлиняющих интервал Q-T, пациентам с историей сердечных заболеваний, аритмий или синкопе). В-третьих, назначается самая низкая эффективная доза антипсихотических препаратов, которая должна быть определена эмпирически для каждого человека. В-четвертых, необходимо прекратить применение антипсихотика, если от него нет эффекта. Однако, если некоторая польза есть, необходимо проведение индивидуальной оценки риска и пользы, в соответствии с побочными эффектами. Наконец, необходимо регулярное наблюдение за имеющимися побочными эффектами (см. табл. 2). В остальной части статьи рассматриваются действия при возникновении побочных эффектов.

ОБЩИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ ОТ ПРИЕМА АНТИПСИХОТИКОВ

Прием антипсихотических препаратов, которые не являются эффективными или необходимыми, должен быть прекращен. Рассмотрим основные стратегии управления побочными эффектами.

Снижение дозы. Это актуально, когда антипсихотик приносит пользу, а побочный эффект связан с дозой и не требует неотложного лечения. Как правило, рекомендуется использовать самую низкую эффективную для достижения целей лечения дозу, что уменьшает связанные с дозой эффекты, такие как паркинсонизм, седативный эффект, гиперпролактинемия, ортостатическая гипотония и антихолинергические эффекты. На практике поиск оптимальной самой низкой эффективной дозы – это индивидуализированный эмпирический процесс, который должен уравнове-

Таблица 2. Предлагаемый график мониторинга для лиц, принимающих антипсихотические препараты							
	Перед назначением	Каждый визит	Во время титрования	Через 3 месяца	Ежеквартально	Каждые 6 месяцев	Ежегодно
Масса тела	X		X		X		
Дискинезия (аномальная непроизвольная шкала движения)	X		X			X	
Паркинсонизм, акатизия	X		X				X
Метаболизм глюкозы (сахар натощак, HbA1C)	X			X			X
Метаболизм липидов (липиды натощак)	X			X			X
Артериальное давление и пульс	X		X	X			X
Сексуальная / репродуктивная функция	X		X				X
Седативный эффект	X	X					
ЭКГ (основанная на истории и симптомах)	X						
Пролактин	Если развиваются симптомы гиперпролактинемии						

Примечание. При лечении клозапином следует контролировать нейтропению, миокардит и сиалорею; при использовании арипипразола, карипразина или брекспипразола – контролировать расстройства импульсного контроля / поведенческих зависимостей. ЭКГ – электрокардиография.

шивать максимальную эффективность и минимизировать побочные эффекты³.

Переход на антипсихотик с другими побочными эффектами. Переход на лекарственный препарат, который не вызывает проблемный эффект, является общей стратегией, доказавшей свою эффективность, по крайней мере, для некоторых побочных эффектов, например для устранения дислипидемии или снижения массы тела^{4,5}. Доступность различных антипсихотических препаратов при риске акатизии, паркинсонизма и гиперпролактинемии позволяет ожидать более благоприятного исхода, что подтверждается данными наблюдательных и рандомизированных исследований^{4,5}. В идеале, переход необходимо делать постепенно, а не одномоментно, чтобы избежать обострения и возобновления симптомов. Одно рандомизированное контролируемое исследование показало адекватность кросс-титрования, выполненного в течение 2–4 недель⁵. Риск перехода с эффективного антипсихотика заключается в том, что новый препарат может быть не столь эффективным; поэтому пациенты, которым меняют препарат, должны быть под повышенным наблюдением для своевременного распознавания симптоматики. Если пациент отвечал только на клозапин, переход на другой антипсихотический препарат будет предпочтительным если побочные эффекты невозможно убрать с помощью корректировки дозы.

Применение нефармакологического воздействия. Нефармакологическое воздействие для уменьшения побочных эффектов привлекательно, но, как правило, недоступно. Программы диеты и физических упражнений не сильно эффективны в отношении увеличения массы тела и связанных с ним липидных нарушений⁶.

Применение дополнительных препаратов. Использование лекарств для контроля за антипсихотическими побочными эффектами является распространенным, но часто не самым оптимальным подходом, поскольку благоприятные эффекты сопутствующих препаратов зачастую недостаточны, они могут иметь побочные эффекты, а также могут привести к межлекарственному взаимодействию. Например, антихоли-

нергические препараты, которые применяются для лечения паркинсонизма, могут привести к когнитивным нарушениям и запорам. Кроме того, эффективность назначения лишь некоторых препаратов подтверждается данными рандомизированных контролируемых исследований.

В следующем разделе мы описали общие антипсихотические побочные эффекты и подходы к их профилактике и контролю (см. также табл. 3). Мы сосредоточились на наиболее распространенных и важных побочных эффектах, а не на возможных, но относительно редких. Акцент делается нами на основанных на фактических данных стратегиях управления, но во многих случаях доказательства основаны скорее на здравом смысле и примерах из жизни, чем на рандомизированных контролируемых исследованиях.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Неврологические побочные эффекты

Неврологические побочные эффекты, известные как экстрапирамидальные симптомы и проявляющиеся при назначении антипсихотических препаратов, и риск их развития значительно варьируют среди отдельных антипсихотиков, причем высокоинтенсивные лекарственные средства, такие как галоперидол, несут наибольший риск (см. табл. 1). Характерными побочными эффектами являются дистонии, акатизия и паркинсонизм; поздние симптомы будут обсуждаться далее. Дистонии являются непроизвольными сокращениями антагонистических групп мышц, что приводит к скручиванию, длительным и повторяющимся движениям или аномальным позам, чаще всего на голове, лице и шее. Это может быть болезненным и очень мучительным. Акатизия относится к ощущению беспокойства и напряжения, которое обычно (но не всегда) заставляет страдающего почти постоянно находиться в движении, вызывая дисфорию, и даже повышает суицидальный риск⁷. Паркинсонизм включает в себя ряд вызванных лекарственными средствами симптомов, напоминающих болезнь Паркинсона, таких как брадикинезия, ригидность и тремор.

Таблица 3. Общие антипсихотические побочные эффекты и стратегии управления				
Побочные эффекты	Первый выбор	Второй выбор	Третий выбор	Другие / Комментарии
Дистонии	Антихолинергические препараты	Антигистаминные препараты	Бензодиазепины	
Паркинсонизм (тремор, ригидность, брадикинезия)	Более низкая доза	Переход на антипсихотик с более низким риском	Добавление антихолинергического агента	
Акатизия	Более низкая доза	Перемена антипсихотика	Добавление бета-блокатора	Антихолинергические средства и бензодиазепины
Поздняя дискинезия	Более низкая доза	Вальбеназин или дететрабеназин	Гинкго билоба или клоназепам	
Слюнотечение	Консервативные подходы, такие как сахаристая камедь / жевательная резинка без сахара в течение дня, полотенце над подушкой в ночное время	Антихолинергические капли (ипратропий или атропин) местно/сублингвально		
Седативный эффект	Доза в ночное время перед сном	Более низкая доза	Переход на менее седативный антипсихотик	Польза стимуляторов неясна
Повышение пролактина, сексуальные побочные эффекты	Уменьшение дозы	Переход на пролактин-снижающий антипсихотик	Добавить арипипразол	Ингибиторы фосфодиэстеразы для сексуальной дисфункции
Ортостатическая гипотензия	Отрегулировать дозу или график дозирования	Поведенческие изменения, включая адекватную гидратацию	Смена антипсихотика	Сопутствующие стратегии назначения препаратов ограничены
Удлинение интервала Q-T	Перемена антипсихотика			Избегайте других препаратов, удлиняющих интервал Q-T
Злокачественный нейролептический синдром	Прекратить применение антипсихотика	Поддерживающие меры, включая в/в гидратацию и охлаждение	Дантролен и бромокриптин	
Нейтропения/агранулоцитоз	Отменить клозапин или другой провоцирующий препарат	Колонистимулирующие факторы (например, филгастрам)		
Нарушения импульсивности / поведенческие зависимости	Смена антипсихотика			
Миокардит	Отменить клозапин или другой провоцирующий препарат			
Увеличение массы тела, дислипидемия	Изменение поведения (диета, упражнения)	Смена антипсихотика	Метформин	
Антихолинергические эффекты (сухость во рту, размытое зрение, тахикардия, запоры)	Более низкая доза	Смена антипсихотика	Лечить симптомы, например запоры – осмотическими агентами, стимуляторными слабительными; тахикардию бета-блокатором	Ограничить применение других антихолинергических агентов

Дистонии обычно начинаются через несколько часов или дней после приема антипсихотических препаратов или увеличения дозы, почти всегда в течение первых пяти дней⁸. Распространенность широко варьирует в зависимости от конкретных лекарств и факторов риска⁹. Экстрапирамидные побочные эффекты в анамнезе являются наиболее значимым фактором риска с относительным риском около шести¹⁰. Молодой возраст и мужской пол также являются явными факторами риска¹⁰⁻¹². Два наиболее важных из них – ларингоспазм, который является редким, но опасным для жизни¹³, и окулоагривный кризис, с очень болезненным и труднопереносимым тоническим отклонением в глазах, что может стать рецидивирующим или хроническим¹⁴.

Поскольку дистонии являются болезненными и очень мучительными, их профилактика – лучшая стратегия. В основе профилактики дистоний лежит применение антихолинергических лекарственных средств. Профилактика с использованием бензтропина подходит при применении

сильнодействующих антипсихотиков¹⁵⁻¹⁸, но может быть неэффективным при применении слабых антипсихотиков¹⁹. Пока нет консенсуса в отношении того, когда показана профилактика, но клиническое суждение об относительном риске дистонии против риска антихолинергических побочных эффектов и полипрагмазии свидетельствует о многих случаях, когда четко показано использование профилактических мероприятий (например, когда получатель лечения – молодой мужчина, начинающий принимать сильнодействующий антипсихотик). Профилактику следует применять, если пациент получает первую дозу сильнодействующего антипсихотического препарата, такого как галоперидол, путем инъекции. Когда пациент принимает стабильную дозу антипсихотических и антихолинергических препаратов, возможна постепенная отмена антихолинергического средства²⁰, хотя четверти пациентов может потребоваться возобновить его прием²¹. Для пациентов, которые принимают сильнодействующие антипсихотики с разви-

вающейся при этом дистонией, переход на антипсихотик с более низкой активностью может снизить риск развития дистонии, а также предотвратить паркинсонизм²².

При острых дистонических реакциях, требующих срочного лечения, показаны внутримышечные антихолинергические средства (например, бипериден 5 мг) или антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин 50 мг)⁹. Для первоначального ответа может потребоваться несколько доз, и обычно нужно еще 1–2 дня назначений, пока из организма не выведется антипсихотик, явившийся причиной побочных реакций. Также считается, что при лечении дистоний эффективны бензодиазепины^{23,24}.

Паркинсонизм обычно появляется постепенно (от нескольких дней до месяцев)⁸. В отличие от дистоний, риск проявления паркинсонизма выше у женщин и пожилых пациентов²⁵. К дополнительным факторам риска относят ранее существовавшую ригидность²⁶ и СПИД^{27,28}. Лечение психоза у пациентов с болезнью Паркинсона является сложным и более детально описано в других источниках.

При лечении паркинсонизма, индуцированного антипсихотиками, в первую очередь должно быть рассмотрено снижение дозы³²; также может быть эффективным переход с сильнодействующего антипсихотика на более слабый³³. Применение дополнительных лекарственных препаратов является третьим подходом, который полезен, если перемена антипсихотиков нежелательна. При лечении паркинсонизма эффективны антихолинергические препараты, но эта стратегия не подвергалась тщательному изучению^{34,35}; риск развития антихолинергических побочных эффектов у пожилых людей выше (хотя они же более подвержены развитию паркинсонизма). Бензтропин, который широко используется, и этопропазин, который, вероятно, не так широко доступен, являются антихолинергическими препаратами, которые, как известно, эффективны при паркинсонизме^{36,37}. Применение амантадина в дозе 100–400 мг ежедневно широко освещено в литературных источниках^{36,38–40} и может быть особенно полезным у пациентов пожилого возраста, которым необходимо избегать антихолинергических побочных эффектов³².

Акатизия обычно развивается постепенно в течение срока от нескольких дней до недель от начала лечения, хотя может проявляться и более остро⁴¹. Не существует достоверных доказательств факторов риска, за исключением таких факторов, как текущая доза антипсихотических препаратов и темпов увеличения дозы^{42,43}. Акатизия встречается при применении многих антипсихотических препаратов, причем использование сильнодействующих агентов и арипипразола особенно характерны для ее развития, тогда как клозапин, оланзапин и кветиапин являются антипсихотиками с более низкими рисками^{44,45}.

Бета-адреномиметики центрального действия, в первую очередь пропранолол, уже давно, с умеренной эффективностью, используются в качестве терапии первой линии при акатизии^{45,46}, что подтверждается многочисленными небольшими плацебо-контролируемыми исследованиями^{47–50}. Ортостатическая гипотензия и брадикардия являются существенными недостатками приема бета-блокаторов. Антихолинергические средства, такие как бензтропин, также использовались при акатизии, но их эффективность не была продемонстрирована при систематическом приеме⁵¹. Антихолинергические средства могут наилучшим образом воздействовать на акатизию, когда она проявляется вместе с паркинсонизмом⁵².

Серотонинергические методы лечения привлекают больше внимания к лечению акатизии. Антидепрессант мirtазапин дозой 15 мг/сут показал в нескольких исследованиях сопоставимую с пропранололом эффективность и, по видимому, хорошо переносится в краткосрочной перспективе^{43,50,51}, хотя он может приводить к увеличению массы

тела, что является особенно важным для тех, кто получает антипсихотические препараты. Селективные 5-НТ2А/С антагонисты миансерин и ритансерин также показали эффективность в небольших открытых исследованиях^{52–58}. Было установлено, что золмитриптан (агонист 5-НТ1В/1D) и ципрогептадин (который имеет антагонизм 5-НТ2 в дополнение к антихолинергическим и антигистаминным свойствам) показали такую же эффективность, как пропранолол, в небольших рандомизированных исследованиях^{59,60}.

Бензодиазепины также широко используются для лечения акатизии. В тяжелых острых случаях внутривенное введение диазепам вызывает быстрое устранение симптомов⁶¹. Клоназепам и лоразепам показали эффективность в нескольких небольших исследованиях^{62–64}, по крайней мере в некоторых был показан дозозависимый эффект. Учитывая толерантность, которая развивается при приеме этих препаратов, необходимы дальнейшие, в частности долгосрочные, исследования⁶⁵. Возможная связь бензодиазепинов с повышенным уровнем смертности при шизофрении снижает энтузиазм в отношении этого подхода⁶⁶.

Нами было рассмотрено несколько других подходов к акатизии, но они имеют очень ограниченные эмпирические доказательства. Небольшое слепое исследование показало, что высокая доза витамина В₆ (600 мг/сут) ведет к субъективному улучшению⁶⁷, однако такая доза при длительном лечении приводит к риску периферической нейропатии⁶⁸. Клонидин показал сходную с бета-блокаторами эффективность, но с более низкой переносимостью⁵². Дифенгидрамин дал смешанные результаты в небольших исследованиях акатизии, вызванной метоклопрамидом и прохлорперазинном^{69–71}.

Поздние синдромы

Поздняя дискинезия – одно из самых тяжелых осложнений антипсихотического лечения, хотя оно может возникать и вследствие приема других групп препаратов⁷². Она обычно развивается после нескольких месяцев или лет воздействия и характеризуется непроизвольными атетоидными или хорееобразными движениями нижней части лица, конечностей и/или мышц туловища. Чаще всего они присутствуют как гримасничанье, причмокивание губами, движения языка и чрезмерное мигание. Наиболее тяжело то, что симптомы сохраняются долго после того, как прием препарата прекращен, и в некоторых случаях могут стать постоянными (дискинезия, продолжающаяся менее месяца после отмены, рассматривается как отдельная нозологическая единица – дискинезия отмены). Другие поздние проявления могут включать акатизию, стереотипии, дистонии, паркинсонизм, тремор, миоклонус и туретто-подобный синдром (туреттизм)⁷³.

Оценки их распространенности различны, но большой систематический обзор почти 40 тыс. пациентов, опубликованный в 1992 г., показал, что около 24% пациентов, получавших антипсихотические препараты, имели позднюю дискинезию⁷⁴; считается, что с тех пор распространенность снижается из-за применения новых лекарств и более умеренного дозирования. Факторы риска синдрома включают ранее наличие экстрапирамидных симптомов⁷⁵ и, возможно, африканскую этническую принадлежность и старший возраст^{72,74,76}. Женский пол также может увеличить риск^{72,74}, хотя имеющиеся данные противоречивы^{76–78}. Ранее появление экстрапирамидных симптомов является важным фактором риска, потенциально позволяющим клиницистам снижать дозу или менять антипсихотические препараты до наступления поздней дискинезии. Вероятно, существует связь между применением антихолинергических препаратов и поздней дискинезией, что пока остается необъяснимым⁷⁷; возможно, наличие экстрапирамидных симптомов объясняет эту корреляцию.

Во многих исследованиях пытались определить вклад в риск развития поздней дискинезии генетических факторов. В целом до сих пор не было найдено достаточно убедительных результатов и с эффектом, аналогичным данным скрининга. Полиморфизм в генах катехол-О-метилтрансферазы^{79,80}, нейротрофическом факторе мозга (BDNF)⁸¹, рецепторе дофамина-2⁸² и супероксиддисмутазы марганца⁷⁹ слабо связаны с доказательствами риска. Имеются также данные о том, что риск может быть связан с полиморфизмами генов, участвующих в ГАМК и серотонинергической сигнализации⁸³⁻⁸⁵. В ближайшем будущем может быть разработан клинически полезный генетический скрининг-тест на риск развития поздней дискинезии⁸³.

Более новые (второго поколения) антипсихотики менее склонны вызывать позднюю дискинезию⁸⁵: основываясь на результатах двенадцати испытаний, ежегодную заболеваемость оценивают в 3,9% (против 5,5% у препаратов первого поколения)⁸⁶. Различия в риске могут быть более выраженными у пожилых людей^{87,88}. Как правило, если у пациента развилась поздняя дискинезия на фоне приема антипсихотика первого поколения, его переводят на препарат второго поколения, но эмпирические данные, подтверждающие это, являются неубедительными; эта тактика изучалась только в небольших исследованиях рисперидона и оланзапина⁸⁹⁻⁹¹. Как правило, рекомендуется уменьшить дозировку, чтобы предотвратить ухудшение поздней дискинезии, однако убедительных доказательств эффективности этой методики мало⁹².

Для лечения поздней дискинезии изучались многие фармацевтические стратегии. Ингибиторы везикулярного моноаминового транспортера 2 (VMAT2) наиболее заметны: вальбеназин был недавно одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA)⁹³. Близкое к нему лекарственное средство тетрабеназин, одобренное для лечения болезни Хантингтона, используемое off-label при различных гиперкинезах, также показало свою эффективность при лечении поздней дискинезии^{94,95}. Пока не ясно различие этих препаратов по степени безопасности или эффективности⁹⁶. Деутетрабеназин, изотопный изомер тетрабеназина, также был недавно одобрен FDA для лечения поздней дискинезии⁹⁷. Результаты этих новых методов лечения в настоящее время неясны.

Большинство тестируемых агонистов ГАМК, включая вальпроат, баклофен, прогабид и тетрагидроизоксазолопиринидин, не показали каких-либо достоверных положительных результатов и могут ухудшить психическое состояние⁹⁸. Однако клоназепам показал некоторую эффективность в одном из немногих двойных слепых рандомизированных клинических испытаний поздней дискинезии⁹⁹; к антидискинетическому эффекту развивается толерантность, но чувствительность может возобновиться путем кратковременного вымывания. Также следует отметить, что эффективность была более выраженной у лиц с преимущественно дистоническими симптомами, в отличие от хореоатетоидной дискинезии.

В одном довольно крупном рандомизированном контролируемом исследовании было обнаружено, что экстракт гинкго билоба улучшает симптомы поздней дискинезии и хорошо переносится¹⁰⁰. Этот эффект, возможно, опосредован увеличением BDNF¹⁰¹. Другие стратегии, основанные на приеме добавок, включают использование витамина B₆ (пиридоксин 5'-фосфат), а недавно проведенный мета-анализ дал слабое тому подтверждение¹⁰². Имеются также слабые доказательства того, что витамин E может предотвратить утяжеление течения поздней дискинезии, но этот результат также требует дальнейшего изучения¹⁰³.

Ряд потенциальных методов лечения поздней дискинезии имеет очень ограниченную или противоречивую доказательную базу, включая блокаторы кальциевых каналов,

ингибиторы других VMAT, такие как резерпин, холинергические и антихолинергические лекарственные средства, амантадин и леветирацетам¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что стимуляция мозга и хирургические подходы могут обеспечить устойчивое облегчение тяжелой поздней дискинезии, особенно обнадеживающие данные при стимуляции области globus pallidus¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Были также некоторые сообщения о случаях, указывающие на потенциальные преимущества хирургических вмешательств в областях globus pallidus или таламуса¹¹⁰.

В целом, существует множество вариантов лечения поздней дискинезии, но, за исключением вальбеназина и деутетрабеназина, ни один из них не достиг уровня клинической эффективности и безопасности, достаточных для одобрения регуляторами. До их разработки основанные на фактических данных руководящие принципы Американской академии неврологии сообщили о самых сильных («умеренных») доказательствах эффективности клоназепама и гинкго билоба¹⁰⁴.

Слюнотечение

Сиалорея, чрезмерное производство слюны, является побочным эффектом, наиболее часто наблюдаемым у пациентов, получавших клозапин (возможно, более 90% пациентов)¹¹¹, но может встречаться и с другими антипсихотиками. Считается, что это связано с воздействием на мускариновые и адренергические рецепторы в слюнных железах^{112,113}. Это неудобно, смущает и стигматизирует и даже может привести к развитию аспирационной пневмонии^{114,115}. В некоторых случаях может возникнуть болезненное опухание околоушной слюнной железы^{116,117}.

Считается, что, как и со многими другими антипсихотическими побочными эффектами, использование минимальной необходимой дозы и наблюдение за постепенным графиком титрования может свести к минимуму развитие сиалореи¹¹⁸. Был изучен ряд методов лечения, главным образом антимускариновых и альфа-адренергических агентов. Исследования сосредоточены почти исключительно на индуцированной клозапином сиалорее¹¹⁹, поэтому результаты воздействия других антипсихотиков пока не получены.

Было показано, что наиболее часто применяемая терапия антихолинергическими средствами, как правило, путем введения офтальмологического или ингаляторного препарата подязычно, улучшает симптомы. Атропин кажется эффективным, хотя короткий период полураспада ограничивает полезность его приема на ночь¹²⁰⁻¹²². Ипратропий также показал хороший эффект в нескольких тематических исследованиях¹²²⁻¹²⁴, хотя результаты рандомизированного контролируемого исследования не показали его эффективность¹²⁵.

Что касается приема системных антимускариновых агентов, имеются данные об эффективности бензтропина^{21,126}, тригексилфенидила¹²⁷, гликопирролата¹²⁸ и пирензепина^{129,130}. В серии случаев был опробован амитриптилин, результаты чего были многообещающими¹³¹. Однако постоянный прием антимускариновых препаратов вызывает другие риски (спутанность, помутнение зрения, запор), которые могут усиливать собственные антихолинергические эффекты клозапина.

Адренергические средства также эффективны при индуцированном антипсихотиками слюнотечении, хотя механизм этого неясен. Применение клонидина показало обнадеживающие результаты в отдельных случаях^{132,133}. Другой агонист альфа-2, гуанфацин, был эффективен в одном случае¹³⁴. Альфа-1 антагонист теразозина показал статистически значимую эффективность в небольшом исследовании¹²⁶, но далее его не изучали. Хотя в этих исследованиях

не сообщалось об основных побочных эффектах, есть вероятность утяжеления антипсихотик-индуцированной ортостатической гипотензии.

Были изучены некоторые другие фармакологические стратегии. Антипсихотики сульпирид и амисульприд показали многообещающие результаты в нескольких небольших исследованиях¹³⁵⁻¹³⁷, а также ингибитор моноаминоксидазы моклобемид^{136,138}. Наконец, было показано, что инъекция ботулотоксина существенно улучшает индуцированную антипсихотиками сialорею в течение 8–16 недель^{139,140}.

Если консервативные нефармакологические подходы неэффективны, мы предполагаем, что следует начать местное лечение ипратропиумом или атропином, учитывая их относительную безопасность и переносимость. Если эти агенты неэффективны, можно использовать системные лекарства, выбирая из вышеупомянутых агентов на основании клинической картины пациента (например, используя клонидин у пациента с гипертензией, бензтропин при наличии других экстрапирамидных симптомов, прием амисульприда при устойчивых психотических симптомах).

Седативный эффект

Наблюдения показывают, что все антипсихотические препараты могут вызывать седативный эффект, но его тяжесть и частота сильно среди агентов сильно варьируют¹⁴¹. Седативный эффект может быть причиной повышенного риска развития венозной тромбоэмболии у пациентов, получавших антипсихотические препараты¹⁴².

Хотя это общий побочный эффект и часто упоминаемая причина неприверженности лечению, способы влияния на седативный эффект широко не изучались. Перенос дозы на ночное время и уменьшение общей суточной дозы являются первоначально рекомендованными подходами¹⁴³, далее – переход к менее седативному антипсихотику. Кроме того, следует прекратить или изменить, если это возможно, прием других седативных препаратов. Также распространено использование кофеина, хотя его действие систематически не изучали.

Стимуляторы и модафинил могут улучшать когнитивные и негативные симптомы шизофрении¹⁴⁴, но относительно небольшое исследование сфокусировалось на их потенциальной эффективности при антипсихотическом седативном воздействии. По результатам двух случаев метилфенидат был эффективен и безопасен при лечении пациентов с тяжелой и неустойчивой седацией из-за клозапина¹⁴⁵. Небольшое двойное слепое перекрестное исследование метилфенидата, в котором изучение не было нацелено именно на седативный эффект от приема антипсихотических средств, не нашло каких-либо положительных сдвигов в клинических параметрах¹⁴⁶. Более того, было показано, что метилфенидат также ухудшает дезорганизацию у пациентов с шизофренией¹⁴⁷. Кроме того, несмотря на сообщения о случаях, предполагающих, что прием модафинила может лечить седативный эффект¹⁴⁸, систематический обзор литературы показал слабую или недостаточную доказательную базу этого предположения, проведение рандомизированного контролируемого исследования также не обнаружило статистически значимой пользы от его приема¹⁵⁰. Вызывает беспокойство то, что эти лекарства могут привести к ухудшению двигательных расстройств^{151,152}.

Пролактин, половая функция и минеральная плотность костной ткани

Многие антипсихотики способны увеличивать выработку пролактина, что может привести к ряду острых побочных эффектов: половой дисфункции, ановуляции, самопроизвольного истечения молока (галактореи) и гинекомастии. Антипсихотики могут быть приблизительно разделе-

ны на те, что индуцируют повышение пролактина и пролактин-щадящие. Первые включают в себя все антипсихотики первого поколения, рисперидон, палиперидон и амисульприд; последние включают клозапин, кветиапин, zipразидон и арипипразол¹⁵³. Длительная гиперпролактинемия также связана с уменьшением минеральной плотности костной ткани и остеопорозом¹⁵⁴.

Сексуальная дисфункция, включая снижение либидо, аноргазмию и эректильную дисфункцию, распространена у пациентов, принимающих антипсихотические препараты^{155,156}, и лечащему врачу необходимо их контролировать. Одной из шкал, которую можно использовать, является опросник «Антипсихотики и сексуальная функция»¹⁵⁷. Оценка пациента с сексуальной дисфункцией должна включать в себя анализ уровней пролактина, учет других лекарств, которые могут этому способствовать, и исключение потенциальных сопутствующих причин¹⁵⁸. Основной стратегией лечения является уменьшение дозы антипсихотика или переход на пролактин-щадящий антипсихотик (хотя сексуальная дисфункция также распространена при приеме клозапина и оланзапина)¹⁵⁹. Для лечения конкретной симптоматики (кроме ингибиторов фосфодиэстеразы при эректильной дисфункции) не хватает данных¹⁶⁰.

Многочисленные исследования также выявили увеличение частоты остеопении и остеопороза у пациентов с шизофренией^{161,162}; однако на это могут влиять многочисленные факторы, помимо антипсихотиков, включая курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни и плохое питание¹⁵³. Исследования показали, что снижение минеральной плотности костной ткани и увеличение скорости переломов тазобедренного сустава связаны с пролактин-индуцирующими антипсихотиками^{163,164}. Также есть опасения, что повышенный уровень пролактина может вести к развитию рака молочной железы у женщин, страдающих шизофренией¹⁶⁵, хотя доказательства этого далеко не убедительны из-за множественного ассоциированного образа жизни и метаболических факторов¹⁶⁶.

До сих пор нет консенсуса относительно надлежащего мониторинга и лечения гиперпролактинемии у лиц, получающих антипсихотические препараты¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. В целом, перед началом приема антипсихотического лечения пациентов необходимо опрашивать относительно их сексуальной дисфункции, нарушений менструального цикла и галактореи. Консенсус по поводу определения базового уровня пролактина отсутствует. Консервативный подход представляет собой периодический опрос пациентов о симптомах гиперпролактинемии и проверку у них уровня пролактина. Другим рациональным подходом является получение информации об уровне пролактина в начале, а затем примерно через три месяца после начала антипсихотического лечения, поскольку уровень пролактина к тому времени будет максимальным¹⁶⁷.

Считается, что некоторые конкретные группы населения подвержены особенно высокому риску заболеваемости из-за гиперпролактинемии и, если это клинически возможно, им следует назначать антипсихотические препараты с минимальным риском повышения уровня пролактина¹⁶⁹. Во-первых, это пациенты с диагностированной остеопенией или остеопорозом, для которых предпочтительным является пролактин-щадящий антипсихотик. Это также можно использовать для пациентов в возрасте до 25 лет, у которых масса костной ткани еще не достигла своего максимального значения, особенно для женщин, которые подвержены риску развития позднего остеопороза¹⁷⁰. Во-вторых, для женщин, которые намерены забеременеть, пролактин-щадящий антипсихотик менее вероятно приведет к нежелательному влиянию на репродуктивную функцию. В-третьих, известно довольно спекулятивное утверждение, что у пациентов, у которых в анамнезе есть риск развития

рака молочной железы, существует большая опасность развития рака или рецидива при лечении препаратами, повышающими уровень пролактина¹⁷¹.

При развитии гиперпролактинемии у пациента, принимающего антипсихотические препараты, лечащий психиатр часто сталкивается с проблемой назначения дальнейшего обследования. Если был получен базовый уровень пролактина и повышение его уровня, очевидно, связано с приемом антипсихотика, дальнейшее обследование, вероятно, не потребуется. Более значимые признаки включают симптомы заболевания гипофиза (головные боли, зрительные изменения) и уровень пролактина более чем в четыре раза превышает верхний предел (>150 нг/мл), в этом случае осмотр эндокринологом и рентгенорадиологическое обследование (предпочтительно магнитно-резонансная томография) обязательны^{167,169}. В неопределенных случаях (и когда риск дестабилизации у пациента низкий) после 3–4-дневной отмены антипсихотических препаратов может быть проведена оценка уровня пролактина; значительное его снижение свидетельствует о том, что нет соматической патологии.

В случаях подтвержденной антипсихотической индуцированной гиперпролактинемии, которая является симптоматической, основным методом воздействия является снижение дозы или переход на пролактин-щажающий антипсихотик. Если клинический риск снижения дозы или прекращения считается слишком высоким, альтернативная стратегия заключается в добавлении арипипразола, что, как было показано, снижает уровень пролактина у пациентов, получавших рisperидон¹⁷². Более экспериментальная стратегия заключается в использовании агонистов допамина, таких как бромкриптин или каберголин, которые, как было выяснено, снижают концентрацию пролактина и улучшают сексуальную функцию, хотя это может привести к обострению психотических симптомов^{173,174}.

Важным, но не решенным является вопрос о роли скрининга плотности кости у пациентов на антипсихотических препаратах. Целевая группа по профилактике США рекомендует скрининг всем женщинам в возрасте 65 лет, в то время как Национальный фонд остеопороза в США, помимо этого, рекомендует скрининг мужчинам старше 70 лет, а также женщинам в период менопаузы с факторами риска. Поскольку люди с шизофренией часто имеют множество факторов риска, помимо приема антипсихотического лечения (например, курение, ожирение, диабет), для них показано проведение более тщательного скрининга, чем для населения в целом.

Ортостатическая гипотензия

Все антипсихотики несут некоторый риск ортостатической гипотензии, которое определяется падением систолического давления на величину до 20 мм рт. ст. или падение диастолического артериального давления на величину до 10 мм рт. ст. в течение трех минут от принятия вертикального положения. Ортостатическая гипотензия может привести к головокружению, обмороку, падению, усилению стенокардии, и ее следует оценивать как по истории болезни, так и по измерениям. Факторы риска включают системные заболевания, вызывающие вегетативную нестабильность (например, сахарный диабет, алкогольную зависимость, болезнь Паркинсона), обезвоживание, межлекарственное взаимодействие и возраст. Хлорпромазин, сертиндол, клозапин и кветиапин, по-видимому, имеют наибольший риск^{176,177}, и данные свидетельствуют о том, что илоперидон также можно отнести к этой группе¹⁷⁸. Механизмом развития считается блокада альфа-1-адренорецепторов и антихолинергических эффектов¹⁷⁹.

Предпочтительным является переход на антипсихотик, который редко связывают с развитием ортостатической гипотензии. На профилактику ортостатической гипотензии

влияет выбор антипсихотических препаратов, постепенного титрования и дозирования в течение дня (для минимизации пиковых уровней)¹⁷⁵. Достаточное потребление воды и увеличение потребления соли (доза 1–2 г/сут), если это не является противопоказанием, могут уменьшить симптоматическую гипотензию¹⁸⁰. Ношение бандажей и компрессионных чулок могут уменьшить венозный пул и улучшить симптоматику¹⁸¹.

Фармакологическое лечение требуется в редких случаях. Потребление кофеина может иметь благоприятный, мягкий прессорный эффект¹⁸⁰. Флудрокортизон широко используется для лечения ортостатической гипотензии и успешно применяется при клозапин-индуцированной ортостатической гипотензии¹⁸², однако его существенным недостатком является негативное воздействие на сахар и электролиты в крови, особенно это относится к пациентам, у которых уже есть метаболические побочные эффекты¹⁷⁵. При изучении альфа-1-агониста мидодрина выяснилось^{175,183}, что его назначение в сочетании с антипсихотическими препаратами было связано с развитием острых дистоний^{184,185}.

Смерть от внезапной остановки сердца и синдром удлиненного интервала Q-T

Смертность от внезапной остановки сердца в 1,5–4 раза выше при приеме антипсихотических препаратов. К факторам риска относятся назначение высокой дозы или быстрое ее введение, прием тиоридазина или бутирофеноновых антипсихотиков, а также гипертензия или ишемическая болезнь сердца в анамнезе^{188,190,191}. Имеются противоречивые данные, связанные с возрастом^{188,192}. Нет никаких доказательств того, что антипсихотики второго поколения более безопасны, чем препараты первого поколения, как класс¹⁸⁷.

Ведущим предложенным механизмом является блокада реполяризации калиевых токов и продление интервала Q-T, которые, как считается, приводят к желудочковым аритмиям. С точки зрения риска, измерение Q-T имеет ограниченную предсказательную силу; тем не менее Q-Tc >500 мс или подъем на 60 мс выше базовой линии рассматривается как явное нарушение¹⁹³. Для практикующего врача важно учесть все лекарства, которые принимает пациент, поскольку разнообразные препараты могут вызывать продление интервала Q-T¹⁹⁴. Ряд факторов могут сделать умеренное удлинение интервала Q-T опасным, включая брадикардию, гипокалиемию, гипомagneмию, застойную сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, женский пол, полиморфизмы ионного канала¹⁹⁴, хроническое употребление кокаина и алкоголя¹⁹³.

Некоторые эксперты утверждают, что электрокардиограмма должна быть получена до и вскоре после начала приема антипсихотических препаратов, как часть рутинного исследования¹⁹⁵. Чтобы поддержать это мнение, они ссылаются на значительно более высокий абсолютный риск смерти от внезапной остановки сердца, чем от индуцированного клозапином агранулоцитоза, для которого существует обширная система мониторинга. Другие рекомендуют контролировать только определенные антипсихотики или при наличии других факторов риска¹⁹⁶. Последние рекомендации Американской психиатрической ассоциации рекомендуют тщательный физикальный осмотр и лабораторный скрининг, при этом ЭКГ показана при назначении тиоридазина, zipразидона, пимозиды или мезоридазина; при наличии семейных случаев смерти от внезапной остановки сердца или синдрома удлиненного интервала Q-T; при наличии случаев обмороков или известных заболеваний сердца в анамнезе, или при наличии электролитных нарушений¹⁹⁷. Национальная служба здравоохранения Великобритании в список препаратов с «высоким риском» вклю-

чае галоперидол, сертиндол и пимозид, прием которых должен сопровождаться проведением рутинной процедуры ЭКГ, и рекомендует проведение ЭКГ, если факторы риска присутствуют с препаратами «умеренного риска», такими как хлорпромазин, амисульприд, лurasидон, кветиапин, зотепин, промазин и мельперон¹⁹⁸. Пациентам, которые принимают более одного препарата, удлиняющего интервал Q-T, требуются тщательный скрининг и мониторинг.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром является одним из наиболее опасных побочных эффектов от приема антипсихотических препаратов. Признаками синдрома являются лихорадка, вегетативная нестабильность, ригидность и измененный психический статус, при сопутствующем лейкоцитозе и повышенном уровне креатинфосфокиназы. Смертность от него оценивается примерно в 5%¹⁹⁹. Злокачественный нейролептический синдром, связанный с приемом антипсихотических препаратов второго поколения, особенно клозапином, может с меньшей вероятностью проявляться признаками паркинсонизма^{200,201}. Оценки заболеваемости сильно различаются, причем самые последние данные за последние годы свидетельствуют о том, что показатели варьируют от 0,02 до 0,04%^{199,202,203}. Важнейшим фактором риска является наличие синдрома в анамнезе. Фармакологические факторы риска включают антипсихотическую полипрагмазию, сильнодействующие антипсихотики, парентеральное введение, ускоренное повышение дозы, прием арипипразола, лития и бензодиазепаина^{199,202,203}. Множественные сопутствующие заболевания, тепловое воздействие, обезвоживание и использование фиксации также связаны с синдромом^{196,202-208}.

Злокачественный нейролептический синдром является неотложным состоянием, часто требующим интенсивной терапии. Данные берутся из отчетов и не основываются на рандомизированных клинических испытаниях. Психиатр первым делом должен отменить прием всех антипсихотиков и схожих с ними лекарств (например, метоклопрамида), предпринять меры по охлаждению и перевести на более высокий уровень оказания помощи²⁰³. Необходимы активная внутривенная гидратация и коррекция аномалий электролитов. Бензодиазепины могут помочь в лечении синдрома и предпочтительны для физического удержания агитированных пациентов²⁰⁰. Миорелаксант дантролен и D2-агонист бромкриптин относятся к препаратам первой линии для лечения умеренного или тяжелого злокачественного нейролептического синдрома¹⁹⁹. Электросудорожная терапия успешно используется при устойчивых к лечению случаях²⁰⁹.

Возврат пациента, который выздоровел от нейролептического злокачественного синдрома, к приему антипсихотика представляет собой клиническую сложность. Вероятность рецидива неизвестна, но, она может составлять 10–40%²¹⁰⁻²¹². Более длительная пауза после лечения синдрома до возобновления лечения связана с уменьшением риска рецидива²⁰⁹. В некоторых случаях может потребоваться лечение пациента с помощью электросудорожной терапии для поддержания контроля симптомов в течение длительного периода до повторного назначения²¹³. При повторном назначении антипсихотического препарата целесообразно выбирать препарат с более низким действием на D2 рецепторы (например, кветиапин или клозапин), проводить очень постепенное титрование дозы и тщательно контролировать.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения – наличие в крови слишком малого количества нейтрофилов, что связано с инфекцией, и ее крайняя форма – агранулоцитоз – чаще всего развиваются в связи с

приемом клозапина. Эти признаки и обусловленная ими повышенная восприимчивость к инфекции являются достаточно значимыми, чтобы обязательно мониторировать гранулоциты во время курса лечения клозапином. Клозапин привел к агранулоцитозу в 16 случаях, включая восемь смертей, данные о которых были опубликованы вскоре после того, как препарат был представлен в Финляндии в 1975 г.²¹⁴. Хотя было зарегистрировано много случаев, когда прием клозапина приводил к агранулоцитозу²¹⁵, небольшое количество отчетов, появившихся в 1950-х годах, свидетельствуют об агранулоцитозе, возникшем в результате применения фенотиазина, в том числе хлорпромазина²¹⁶⁻²¹⁸. Имеются также отчеты об оланзапине²¹⁹ и рисперидоне²²⁰. Приблизительно у 3% пациентов, получавших клозапин, развивается нейтропения, у 1% – агранулоцитоз²²¹. Считается, что риск от других антипсихотиков намного ниже.

Наиболее важной стратегией при нейтропении или агранулоцитозе является их раннее выявление, которое предотвратит оппортунистические инфекции. Поскольку наибольший риск существует в первые месяцы лечения²¹⁵, количество нейтрофилов измеряется более часто в первые месяцы (еженедельно в течение 6 месяцев в США), затем раз в две недели на оставшуюся часть первого года, а затем ежемесячно на весь период лечения.

Если развивается нейтропения, рекомендованы более частый мониторинг и прерывание лечения. Для пациентов со стабильным, но незначительным количеством нейтрофилов некоторые клиницисты используют литий с целью увеличения уровней гранулоцитов выше пороговых значений, для избегания высоких требований к проведению мониторинга^{222,223}. Механизм, с помощью которого литий увеличивает уровень гранулоцитов, неизвестен²²⁴.

Фармацевтические варианты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гликопротеина, который индуцирует костный мозг для продуцирования и высвобождения гранулоцитов, могут краткосрочно использоваться для лечения агранулоцитоза^{225,226}. У пациентов, которые ответили только на клозапин, такие препараты могут играть более долгосрочную роль в предотвращении агранулоцитоза. Например, филгастрам может применяться в течение продолжительного периода времени для поддержания адекватного количества нейтрофилов во избежание инфекций. Основные проблемы – то, что филгастрам вводится парентерально и является дорогостоящим препаратом.

Снижение дозы не является эффективным подходом при нейтропении, появившейся в результате приема клозапина²²⁴. Прекращение приема клозапина является окончательным решением при вызванной клозапином нейтропении. Этот подход обычно требует переход на другой антипсихотик. Для тех пациентов, которые ответили только на клозапин, повторное назначение клозапина после агранулоцитоза не было успешным, но в отчетах описывается успешное повторное введение после нейтропении клозапина с использованием лития или филгастрама для увеличения количества нейтрофилов²²⁷.

Поведенческая зависимость / расстройства импульсивного поведения

Прием арипипразола был связан с началом или обострением расстройств импульсного контроля или поведенческой зависимости, включая патологический гэмблинг и компульсивное питание, расходы, шоппинг и сексуальное поведение^{228,229}. Поскольку агонисты дофамина, используемые для лечения болезни Паркинсона, также вызывают импульсные расстройства контроля у значительной части пациентов, частичный эффект агонизма дофамина у арипипразола, как предполагается, и является механизмом, уве-

личивающим эту склонность^{230–232}. Таким образом, вполне вероятно, что другие антипсихотики с агонистической дофаминовой активностью, такие как карипразин и брекспипразол, могут иметь этот же эффект.

Ключом к управлению компульсивным поведением является признание того, что они вызваны медикаментами, а не просто являются частью основного психического или поведенческого состояния. Во всех зарегистрированных случаях снижение дозы или прекращение приема было эффективным для прекращения неконтролируемого поведения в течение нескольких недель^{228,233,234}. Если необходим антипсихотик, следует выбрать препарат без эффектов агониста дофамина.

Миокардит

Миокардит, или воспаление сердечной мышцы, – это редкий, но важный побочный эффект лечения клозапином, который почти всегда развивается в течение первых двух месяцев лечения^{235,236}. Поскольку миокардит может быстро прогрессировать при кардиомиопатии и сердечной недостаточности, лучшей стратегией является мониторинг для раннего распознавания. Может помочь медленное титрование^{237,238}. Как минимум пациенты, начинающие принимать клозапин, должны еженедельно отслеживать признаки и симптомы миокардита, включая боль в груди, одышку, ортопноэ, периферический отек, учащенное сердцебиение, усталость, симптомы гриппа, включая повышение температуры, тошноту и рвоту, а также потоотделение²³⁹. При подозрении на миокардит необходимо сделать ЭКГ для оценки сердечных ферментов. Лабораторные тесты, предполагающие миокардит в контексте недавно начатого приема клозапина, включают повышенное количество эозинофилов, уровень С-реактивного белка, скорость седиментации и тропонина. При подозрении на миокардит эхокардиограмма может оценивать функционирование желудочков и сердечных клапанов; эхокардиограмма как стандартное обследование для всех пациентов не является необходимой^{239,240}.

Если диагноз миокардита подтвердился, прием клозапина следует незамедлительно прекратить, необходим общий или специальный уход за больным. Во многих случаях сердечная функция возвращается в норму после прекращения приема клозапина. Частота рецидивов индуцированного клозапином миокардита высока; если считается, что возможные преимущества препарата оправдывают этот риск, его прием следует возобновить в больнице под тщательным контролем²⁴¹.

Метаболические побочные эффекты

Многие антипсихотические препараты связаны, в различной степени, с увеличением массы тела, гипертензией и неблагоприятным воздействием на метаболизм липидов и глюкозы.

Несколько антипсихотиков связаны со значительным увеличением массы тела, и, как известно, практически все антипсихотики вызывают ее увеличение у молодых людей³. Увеличение массы тела является одним из наиболее важных антипсихотических побочных эффектов, так как приводит к дистрессу у пациентов и увеличивает риск неблагоприятных последствий для здоровья, таких как дегенеративное заболевание суставов, сахарный диабет 2-го типа и его осложнения, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также некоторые виды рака, заболевания печени и почек. Хотя увеличение массы тела обычно сопровождается другими неблагоприятными метаболическими эффектами, неблагоприятные изменения в липидах и чувствительность к инсулину могут возникать независимо от увеличения веса³.

Любой, кто принимает антипсихотические препараты, должен регулярно контролироваться для выявления мета-

болических побочных эффектов. Если эти эффекты происходят, широко рекомендуется изменение образа жизни в качестве первого шага для людей, принимающих антипсихотические препараты. Было протестировано несколько структурированных поведенческих программ, которые были признаны эффективными у лиц с тяжелыми психическими заболеваниями^{242–245}. Переход на антипсихотик с меньшим риском развития метаболических проблем может быть эффективным, помогая людям сбросить вес и улучшить метаболические показатели^{4,5}.

Метаболические проблемы, которые развиваются в контексте успешного лечения антипсихотиками, также можно лечить симптоматически, так как они касаются всего населения в целом. Например, статины используются для лечения дислипидемии, а антигипертензивные препараты – для лечения гипертензии. Метформин, как было неоднократно показано в рандомизированных контролируемых исследованиях, демонстрирует эффективность слабой силы в похудании пациентов, принимающих антипсихотические средства, даже если увеличение массы тела было не недавним^{246–249}. Последние одобренные препараты для похудения – лорказерин, бупропион/налтрексон и лираглутид – не были протестированы при увеличении массы тела, вызванном антипсихотическими свойствами. Только предварительные данные говорят о том, что налтрексон может быть эффективным²⁵⁰. Психостимуляторы не рекомендуются для снижения массы тела из-за их пропсихотического эффекта.

Антихолинергические эффекты

Антихолинергические побочные эффекты антипсихотиков включают уменьшение слюноотделения, приводящее к сухости во рту, снижение моторики кишечника, приводящее к запорам, ухудшение зрительной аккомодации, приводящее к помутнению зрения, увеличению размера зрачка, а также тахикардию²⁵¹. Эти эффекты могут привести к таким осложнениям, как кариес зубов, кишечная непроходимость и стенокардия или инфаркт миокарда. Поскольку увеличенный размер зрачка может усугубить закрытоугольную глаукому, это необходимо лечить до начала антипсихотического лечения; следует выбрать антипсихотик с минимальными антихолинергическими эффектами. Точно так же следует лечить гипертрофию простаты и использовать антипсихотик с небольшим антихолинергическим эффектом²⁵¹.

Снижение дозы антипсихотических препаратов является стратегией первой линии для управления антихолинергическими побочными эффектами. Переход на лекарство с меньшим количеством антихолинергических эффектов также может быть эффективным²⁵¹. Наконец, симптоматическое управление является разумным подходом, но существует мало доказательств, специфичных для антихолинергических эффектов, вызванных антипсихотическими свойствами.

Запор, вызванный антипсихотическими средствами, особенно клозапином, может быть тяжелым побочным эффектом и привести к кишечной непроходимости^{252,253}. Предупреждение и раннее выявление имеют решающее значение. Рекомендуемые стратегии управления включают адекватную гидратацию; использование осмотических агентов, таких как сорбит, лактулоза или полиэтиленгликоль, и стимуляторные слабительные, такие как сенна или бисакодил. Эффект от таких слабительных, как докюзат натрия, неясен⁴. Массообразующие, основанные на волокнах слабительные, как правило, не рекомендуются при запоре со снижением моторики, например, вызванном антихолинергическими эффектами²⁵⁴.

ВЫВОДЫ

Значительные преимущества антипсихотических препаратов перевешивают их побочные действия. Соответствующим

щая профилактика и раннее управление этими эффектами могут повысить преимущества применения антипсихотических препаратов. В нашем обзоре было установлено, что точными эмпирическими данными подтверждаются в целом небольшое количество подходов к управлению побочными эффектами; рекомендации часто основаны, по крайней мере частично, только на мнениях экспертов.

Тем не менее несколько ключевых принципов применяются довольно широко. Это применение антипсихотиков лишь при достаточных и точных показаниях, продолжение приема антипсихотиков необходимо только если есть значимые преимущества. Если антипсихотик приносит существенную пользу, и неблагоприятный эффект не опасен для жизни, тогда первый выбор при коррекции побочных действий заключается в снижении дозы или корректировке графика дозирования. Далее следует сменить антипсихотик; это часто бывает разумным, если риск рецидива не высок, например когда человек только реагировал на клозапин. В некоторых случаях можно попытаться использовать поведенческие вмешательства. Наконец, во многих случаях необходимы сопутствующие лекарственные средства, хотя они обычно нежелательны.

Данные свидетельствуют о том, что побочные эффекты не являются основной причиной, по которой люди прекращают прием антипсихотических препаратов²⁵. Тем не менее оптимальное управление побочными эффектами улучшит качество жизни пациентов и их функциональные исходы.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Этот документ частично поддерживался Глобальной программой психического здоровья в Колумбийском университете. Авторы благодарят S. Wetzler за ее помощь.

Библиография

- Goff DC. Maintenance treatment with long-acting injectable antipsychotics: comparing old with new. *JAMA* 2014;311:1973-4.
- International College of Neuropsychopharmacology. CINP schizophrenia guidelines. <http://cinp.org/cinp-schizophrenia-guidelines/>.
- Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M et al. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:219-30.
- Newcomer JW, Weiden PJ, Buchanan RW. Switching antipsychotic medications to reduce adverse event burden in schizophrenia: establishing evidence-based practice. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1108-20.
- Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.
- Brar JS, Ganguli R, Pandina G et al. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:205-12.
- Seemuller F, Lewitzka U, Bauer M. The relationship of akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:292-6.
- Tarsy D. Neuroleptic-induced extrapyramidal reactions: classification, description, and diagnosis. *Clin Neuropharmacol* 1983;6(Suppl. 1): S9-26.
- van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999;319:623-6.
- Keepers GA, Casey DE. Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 1991;148:85-9.
- Aguilar EJ, Keshavan MS, Martinez-Quiles MD et al. Predictors of acute dystonia in first-episode psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1994;151:1819-21.
- Swett C Jr. Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry* 1975;132:532-4.
- Koek RJ, Pi EH. Acute laryngeal dystonic reactions to neuroleptics. *Psychosomatics* 1989;30:359-64.
- Gardner DM, Abidi S, Ursuliak Z et al. Incidence of oculogyric crisis and long-term outcomes with second-generation antipsychotics in a first-episode psychosis program. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35: 715-8.
- Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ et al. Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 1988;145:993-6.
- Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ et al. The effect of benztropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics: a prospective, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11: 106-12.
- Stern TA, Anderson WH. Benztropine prophylaxis of dystonic reactions. *Psychopharmacology* 1979;61:261-2.
- Winslow RS, Stillner V, Coons DJ et al. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1986;143:706-10.
- Swett C Jr, Cole JO, Shapiro S et al. Extrapyramidal side effects in chlorpromazine recipients: emergence according to benztropine prophylaxis. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:942-3.
- Desmarais JE, Beauclair L, Annable L et al. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:257-67.
- Caradoc-Davies G, Menkes DB, Clarkson HO et al. A study of the need for anticholinergic medication in patients treated with long-term antipsychotics. *Aust N Z J Psychiatry* 1986;20:225-32.
- Chan HY, Chang CJ, Chiang SC et al. A randomised controlled study of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced acute dystonia or parkinsonism. *J Psychopharmacol* 2010;24:91-8.
- Altamura AC, Mauri MC, Mantero M et al. Clonazepam/haloperidol combination therapy in schizophrenia: a double blind study. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:702-6.
- Gagrat D, Hamilton J, Belmaker RH. Intravenous diazepam in the treatment of neuroleptic-induced acute dystonia and akathisia. *Am J Psychiatry* 1978;135:1232-3.
- Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J* 2009;85:322-6.
- Caligiuri MP, Lohr JB. Instrumental motor predictors of neuroleptic-induced parkinsonism in newly medicated schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:562-7.
- Hriso E, Kuhn T, Masdeu JC et al. Extrapyramidal symptoms due to dopamine-blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991;148:1558-61.
- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14:128-31.
- Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs* 2016;76:1093-18.
- Samudra N, Patel N, Womack KB et al. Psychosis in Parkinson disease: a review of etiology, phenomenology, and management. *Drugs Aging* 2016;33:855-63.
- Taylor J, Anderson WS, Brandt J et al. Neuropsychiatric complications of Parkinson disease treatments: importance of multidisciplinary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016;24:1171-80.
- Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. *Drug Saf* 1999;20:269-75.
- Cortese L, Caligiuri MP, Williams R et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28: 69-73.
- Magnus RV. A comparison of biperiden hydrochloride (Akineton) and benzhexol (Artane) in the treatment of drug-induced Parkinsonism. *J Int Med Res* 1980;8:343-6.
- Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1451-62.
- Ananth J, Sangani H, Noonan JP. Amantadine in drug-induced extrapyramidal signs: a comparative study. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975;11:323-6.
- Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A et al. Ethopropazine and benztropine in neuroleptic-induced parkinsonism. *J Clin Psychiatry* 1979;40:147-52.
- Kelly JT, Zimmermann RL, Abuzzahab FS et al. A double-blind study of amantadine hydrochloride versus benztropine mesylate in drug-induced parkinsonism. *Pharmacology* 1974;12:65-73.

39. Mindham RH, Gaiard R, Anstee BH et al. Comparison of amantadine, orphenadrine, and placebo in the control of phenothiazine-induced Parkinsonism. *Psychol Med* 1972;2:406-13.
40. Silver H, Geraisy N, Schwartz M. No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements: a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:167-70.
41. Van Putten T. Vulnerability to extrapyramidal side effects. *Clin Neuropharmacol* 1983;6(Suppl. 1):S27-34.
42. Miller CH, Hummer M, Oberbauer H et al. Risk factors for the development of neuroleptic induced akathisia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:51-5.
43. Sachdev P, Krug J. Clinical characteristics and predisposing factors in acute drug-induced akathisia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:963-74.
44. Juncal-Ruiz M, Ramirez-Bonilla M, Gomez-Arnau J et al. Incidence and risk factors of acute akathisia in 493 individuals with first episode non-affective psychosis: a 6-week randomised study of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2017;234:2563-70.
45. Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196:89-91.
46. Poyurovsky M, Pashinian A, Weizman R et al. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006;59:1071-7.
47. Adler L, Angrist B, Peselow E et al. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986;149:42-5.
48. Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11:107-19.
49. Kramer MS, Gorkin RA, DiJohnson C et al. Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia (NIA) in schizophrenics: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 1988;24:823-7.
50. Lima AR, Bacaltchuk J, Barnes TR et al. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001946.
51. Rathbone J, Soares-Weiser K. Anticholinergics for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003727.
52. Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:12-21.
53. Hieber R, Dellenbaugh T, Nelson LA. Role of mirtazapine in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Ann Pharmacother* 2008;42:841-6.
54. Praharaj SK, Kongasseri S, Behere RV et al. Mirtazapine for antipsychotic-induced acute akathisia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:307-13.
55. Miller CH, Fleischhacker WW, Ehrmann H et al. Treatment of neuroleptic induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist ritanserin. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:373-6.
56. Miller CH, Hummer M, Pycha R et al. The effect of ritanserin on treatment-resistant neuroleptic induced akathisia: case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992;16:247-51.
57. Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Low-dose mianserin in treatment of acute neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:253-4.
58. Poyurovsky M, Shardorodsky M, Fuchs C et al. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;174:238-42.
59. Avital A, Gross-Isseroff R, Stryker R et al. Zolmitriptan compared to propranolol in the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:476-82.
60. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D et al. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:612-5.
61. Hirose S, Ashby CR. Immediate effect of intravenous diazepam in neuroleptic-induced acute akathisia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:524-7.
62. Bartels M, Heide K, Mann K et al. Treatment of akathisia with lorazepam. An open clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:51-3.
63. Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S et al. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:403-6.
64. Pujalte D, Bottai T, Hue B et al. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:236-42.
65. Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J et al. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001950.
66. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
67. Lerner V, Bergman J, Statsenko N et al. Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1550-4.
68. Bernstein AL. Vitamin B6 in clinical neurology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;585:250-60.
69. Erdur B, Tura P, Aydin B et al. A trial of midazolam vs diphenhydramine in prophylaxis of metoclopramide-induced akathisia. *Am J Emerg Med* 2012;30:84-91.
70. Friedman BW, Bender B, Davitt M et al. A randomized trial of diphenhydramine as prophylaxis against metoclopramide-induced akathisia in nauseated emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009;53:379-85.
71. Vinson DR. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine. *J Emerg Med* 2004;26:265-70.
72. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD et al. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J* 2017;17:162-74.
73. Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J* 2011;87:132-41.
74. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull* 1992;18:701-15.
75. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ et al. Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Am J Psychiatry* 2006;163:1438-40.
76. Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov Disord* 2009;24:2309-15.
77. Miller DD, McEvoy JP, Davis SM et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2005;80:33-43.
78. Zhang XY, Chen DC, Qi LY et al. Gender differences in the prevalence, risk and clinical correlates of tardive dyskinesia in Chinese schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;205:647-54.
79. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry* 2008;13:544-56.
80. Zai CC, Tiwari AK, Muller DJ et al. The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:803-12.
81. Miura I, Zhang JP, Nitta M et al. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2014;152:365-72.
82. Inada T, Koga M, Ishiguro H et al. Pathway-based association analysis of genome-wide screening data suggest that genes associated with the gamma-aminobutyric acid receptor signaling pathway are involved in neuroleptic-induced, treatment-resistant tardive dyskinesia. *Pharmacogenet Gen* 2008;18:317-23.
83. Lanning RK, Zai CC, Muller DJ. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016;17:1339-51.
84. Son WY, Lee HJ, Yoon HK et al. GABA transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nordic J Psychiatry* 2014;68:123-8.
85. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM et al. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e264-78.
86. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:151-6.
87. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 2004;161:414-25.

88. O'Brien A. Comparing the risk of tardive dyskinesia in older adults with first-generation and second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:683-93.
89. Bai YM, Yu SC, Chen JY et al. Risperidone for pre-existing severe tardive dyskinesia: a 48-week prospective follow-up study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:79-85.
90. Chan HY, Chiang SC, Chang CJ et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1226-33.
91. Chouinard G. Effects of risperidone in tardive dyskinesia: an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:36S-44S.
92. Bergman H, Walker DM, Nikolakopoulou A et al. Systematic review of interventions for treating or preventing antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Health Technol Assess* 2017;21:1-218. [PMC free article]
93. Hauser RA, Factor SA, Marder SR et al. KINCT 3: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valbenazine for tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 2017;174:476-84.
94. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *Ann Pharmacother* 2011;45:525-31.
95. Ondo WG, Hanna PA, Jankovic J. Tetrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *Am J Psychiatry* 1999;156:1279-81.
96. Citrome L. Valbenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* (in press).
97. Fernandez HH, Factor SA, Hauser RA et al. Randomized controlled trial of deutetabenazine for tardive dyskinesia: the ARM-TD study. *Neurology* 2017;88:2003-10.
98. Alabed S, Latifeh Y, Mohammad HA et al. Gamma-aminobutyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD000203.
99. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME et al. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147:445-51.
100. Zhang WF, Tan YL, Zhang XY et al. Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:615-21.
101. Zhang XY, Zhang WF, Zhou DF et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and its Val66Met gene polymorphism predict tardive dyskinesia treatment response to Ginkgo biloba. *Biol Psychiatry* 2012;72:700-6.
102. Adelfofosi AO, Abayomi O, Ojo TM. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010501.
103. Soares-Weiser K, Maayan N, McGrath J. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD000209.
104. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ et al. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81:463-9.
105. El-Sayeh HG, Lyra da Silva JP, Rathbone J et al. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD000458.
106. Essali A, Deirawan H, Soares-Weiser K et al. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD000206.
107. Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidum stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology* 2016;86:651-9.
108. Saleh C, Gonzalez V, Coubes P. Role of deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia-dyskinesia syndromes. *Handb Clin Neurol* 2013;116:189-208.
109. Sobstyl M, Zabek M. Deep brain stimulation for intractable tardive dystonia: literature overview. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:114-22.
110. Thobois S, Poisson A, Damier P. Surgery for tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:289-96.
111. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016;6:178-84.
112. Corrigan FM, MacDonald S, Reynolds GP. Clozapine-induced hypersalivation and the alpha 2 adrenoceptor. *Br J Psychiatry* 1995;167:412.
113. Ukai Y, Taniguchi N, Ishima T et al. Muscarinic supersensitivity and subsensitivity induced by chronic treatment with atropine and diisopropylfluorophosphate in rat submaxillary glands. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989;297:148-57.
114. Saenger RC, Finch TH, Francois D. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhea. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;9:170-2.
115. Trigoboff E, Grace J, Szymanski H et al. Sialorrhea and aspiration pneumonia: a case study. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:20-7.
116. Acosta-Armas AJ. Two cases of parotid gland swelling in patients taking clozapine. *Hosp Med* 2001;62:704-5.
117. Patkar AA, Alexander RC. Parotid gland swelling with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57:488.
118. Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2011;45:667-75.
119. Essali A, Rihawi A, Altujjar M et al. Anticholinergic medication for non-clozapine neuroleptic-induced hypersalivation in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009546.
120. Antonello C, Tessier P. Clozapine and sialorrhea: a new intervention for this bothersome and potentially dangerous side effect. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:250.
121. Sharma A, Ramaswamy S, Dahl E et al. Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for clozapine-induced sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2004;38:1538.
122. Tessier P, Antonello C. Clozapine and sialorrhea: update. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:253.
123. Calderon J, Rubin E, Sobota WL. Potential use of ipratropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:49-52.
124. Freudenreich O, Beebe M, Goff DC. Clozapine-induced sialorrhea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:98-100.
125. Sockalingam S, Shammi C, Remington G. Treatment of clozapine-induced hypersalivation with ipratropium bromide: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1114-9.
126. Reinsten M, Sirotovskaia L, Chasanov M et al. Comparative efficacy and tolerability of benztropine and terazosin in the treatment of hypersalivation secondary to clozapine. *Clin Drug Invest* 1999;17:97-102.
127. Spivak B, Adlersberg S, Rosen L et al. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:213-5.
128. Liang CS, Ho PS, Shen LJ et al. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res* 2010;119:138-44.
129. Bai YM, Lin CC, Chen JY et al. Therapeutic effect of pirenzepine for clozapine-induced hypersalivation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:608-11.
130. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C et al. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:43-5.
131. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhoea. *Br J Psychiatry* 1991;159:166.
132. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:69-70.
133. Praharaj SK, Verma P, Roy D et al. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? *J Psychopharmacol* 2005;19:426-8.
134. Webber MA, Szwest SJ, Steadman TM et al. Guanfacine treatment of clozapine-induced sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:675-6.
135. Kreinin A, Epshtein S, Sheinkman A et al. Sulpiride addition for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: preliminary study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2005;42:61-3.
136. Kreinin A, Miodownik C, Sokolik S et al. Amisulpride versus moclobemide in treatment of clozapine-induced hypersalivation. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:620-6.
137. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:99-103.
138. Kreinin A, Miodownik C, Libov I et al. Moclobemide treatment of clozapine-induced hypersalivation: pilot open study. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:151-3.

139. Kahl KG, Hagenah J, Zapf S et al. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology* 2004;173:229-30.
140. Steinlechner S, Klein C, Moser A et al. Botulinum toxin B as an effective and safe treatment for neuroleptic-induced sialorrhea. *Psychopharmacology* 2010;207:593-7.
141. Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
142. Masopust J, Maly R, Valis M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:541-52.
143. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl. 2):3-7.
144. Andrade C, Kisely S, Monteiro I et al. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015;60:14-21.
145. Burke M, Sebastian CS. Treatment of clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1993;150:1900-1.
146. Carpenter MD, Winsberg BG, Camus LA. Methylphenidate augmentation therapy in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:273-5.
147. Szeszko PR, Bilder RM, Dunlop JA et al. Longitudinal assessment of methylphenidate effects on oral word production and symptoms in first-episode schizophrenia at acute and stabilized phases. *Biol Psychiatry* 1999;45:680-6.
148. Makela EH, Miller K, Cutlip WD 2nd. Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2003;64:485-6.
149. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D et al. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009;70:104-12.
150. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA et al. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1674-80.
151. Miller SC. Methylphenidate for clozapine sedation. *Am J Psychiatry* 1996;153:1231-2.
152. Saraf G, Viswanath B, Narayanaswamy JC et al. Modafinil for the treatment of antipsychotic-induced excessive daytime sedation: does it exacerbate tics? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:E35-6.
153. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia: gender differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016;14:238-49.
154. Kollin E, Gergely I, Szucs J et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1981;304:1362-3.
155. Gonzalez-Blanco L, Greenhalgh AM, Garcia-Rizo C et al. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;174:156-60.
156. La Torre A, Conca A, Duffy D et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:201-8.
157. de Boer MK, Castelein S, Bous J et al. The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophr Res* 2013;150:410-5.
158. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:143-64.
159. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130-40.
160. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003546.
161. Renn JH, Yang NP, Chueh CM et al. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:1.
162. Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:470-86.
163. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:129-34.
164. Lin CH, Lin CY, Huang TL et al. Sex-specific factors for bone density in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:96-102.
165. Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014;83:89-105.
166. De Hert M, Peuskens J, Sabbe T et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:5-22.
167. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol* 2011;74:141-7.
168. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56.
169. Peveler RC, Branford D, Citrome L et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22:98-103.
170. Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:843-7.
171. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P et al. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1482-8.
172. Kane JM, Correll CU, Goff DC et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1348-57.
173. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:378-80.
174. Costa AM, Lima MS, Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia. *Sao Paulo Med J* 2006;124:291-7.
175. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs* 2011;25:659-71.
176. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoevidenciol Drug Safety* 2007;16:882-90.
177. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res* 2009;107:1-12.
178. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009;63:1237-48.
179. Leung JY, Barr AM, Procyshyn RM et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012;135:113-22.
180. Freeman R. Current pharmacologic treatment for orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 2008;18(Suppl. 1):14-8.
181. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010;77:298-306.
182. Testani M Jr. Clozapine-induced orthostatic hypotension treated with fludrocortisone. *J Clin Psychiatry* 1994;55:497-8.
183. Kurihara J, Takata Y, Suzuki S et al. Effect of midodrine on chlorpromazine-induced orthostatic hypotension in rabbits: comparison with amezinium, etilefrine and droxidopa. *Biol Pharmaceut Bull* 2000;23:1445-9.
184. Castrioto A, Tambasco N, Rossi A et al. Acute dystonia induced by the combination of midodrine and perphenazine. *J Neurol* 2008;255:767-8.
185. Takahashi H. Acute dystonia induced by adding midodrine, a selective alpha 1 agonist, to risperidone in a patient with catatonic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:285-6.
186. Hou PY, Hung GC, Jhong JR et al. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:395-401.
187. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
188. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Int Med* 2004;164:1293-7.
189. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001568.
190. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.

191. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
192. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
193. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
194. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QTc-prolonging agents: clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2005;2:S1-8.
195. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-6.
196. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract* 2014;20:196-206.
197. Lieberman JA, Merrill D, Parameswaran S. APA guidance on the use of antipsychotic drugs and cardiac sudden death. <https://www.omh.ny.gov>.
198. Kavanaugh G, Brown G, Khan I et al. Guidance on the use of antipsychotics, Version 3.2. London: National Health Service, 2015.
199. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2016;50:973-81.
200. Trollor JN, Chen X, Chitty K et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry* 2012;201:52-6.
201. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23:477-92.
202. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome – an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry* 2012;57:512-8.
203. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:870-6.
204. Su YP, Chang CK, Hayes RD et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:52-60.
205. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V et al. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropsychopharmacol* 2015;13:395-406.
206. Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:499-507.
207. Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL et al. Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res* 2014;4:117-8.
208. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 1991;338:149-51.
209. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK et al. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008;56:49-50.
210. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993;77:185-202.
211. Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:475-80.
212. Rosebush PI, Stewart TD, Gelenberg AJ. Twenty neuroleptic rechallenges after neuroleptic malignant syndrome in 15 patients. *J Clin Psychiatry* 1989;50:295-8.
213. Trollor JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:650-9.
214. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M et al. Clozapine and agranulocytosis. *Lancet* 1975;306:611.
215. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993;329:162-7.
216. Canoso RT, Lewis ME, Yunis EJ. Association of HLA-Bw44 with chlorpromazine-induced autoantibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;25:278-82.
217. Fiore JM, Francis MN. Agranulocytosis due to mepazine (phenothiazine): report of three cases. *N Engl J Med* 1959;260:375-8.
218. Goldman D. Agranulocytosis associated with administration of chlorpromazine: report of three cases with description of treatment and recovery. *AMA Arch Int Med* 1955;96:496.
219. Stergiou V, Bozikas VP, Garyfallos G et al. Olanzapine-induced leucopenia and neutropenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:992-4.
220. Sluys M, Güzelcan Y, Casteelen G et al. Risperidone-induced leucopenia and neutropenia: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19:117.
221. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999;175:576-80.
222. Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R et al. Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:401-4.
223. Papetti F, Darcourt G, Giordana J-Y et al. Treatment of clozapine-induced granulocytopenia with lithium (two observations). *Encéphale* 2004;30:578-82.
224. Yadav D, Burton S, Sehgal C. Clozapine-induced neutropenia reversed by lithium. *Prog Neurol Psychiatry* 2016;20:13-5.
225. Nielsen H. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF; filgrastim) treatment of clozapine-induced agranulocytosis. *J Int Med* 1993;234:529-31.
226. Lamberti JS, Bellnier TJ, Schwarzkopf SB et al. Filgrastim treatment of three patients with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 1995;56:256-9.
227. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: a review. *Encéphale* 2016;42:346-53.
228. Gaboriau L, Victorri-Vigneau C, Gérardin M et al. Aripiprazole: a new risk factor for pathological gambling? A report of 8 case reports. *Addict Behav* 2014;39:562-5.
229. Smith N, Kitchenham N, Bowden-Jones H. Pathological gambling and the treatment of psychosis with aripiprazole: case reports. *Br J Psychiatry* 2011;199:158-9.
230. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord* 2006;21:524-9.
231. Claassen DO, van den Wildenberg WP, Ridderinkhof KR et al. The risky business of dopamine agonists in Parkinson disease and impulse control disorders. *Behav Neurosci* 2011;125:492-500.
232. Etminan M, Sodhi M, Samii A et al. Risk of gambling disorder and impulse control disorder with aripiprazole, pramipexole, and ropinirole: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:102-4.
233. Cheon E, Koo BH, Seo SS et al. Two cases of hypersexuality probably associated with aripiprazole. *Psychiatry Invest* 2013;10:200-2. [PMC free article]
234. Cohen J, Magalon D, Boyer L et al. Aripiprazole-induced pathological gambling: a report of 3 cases. *Curr Drug Saf* 2011;6:51-3.
235. Haas SJ, Hill R, Krum H et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007;30:47-57.
236. Ronaldson K, Fitzgerald P, Taylor A et al. Clinical course and analysis of ten fatal cases of clozapine-induced myocarditis and comparison with 66 surviving cases. *Schizophr Res* 2011;128:161-5.
237. Chopra N, de Leon J. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: a case report verified with autopsy. *Int J Psychiatry Med* 2016;51:104-15.
238. Youssef DL, Narayanan P, Gill N. Incidence and risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy at a regional mental health service in Australia. *Australas Psychiatry* 2016;24:176-80.
239. Freudenreich O. Clozapine-induced myocarditis: prescribe safely but do prescribe. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:240-1.
240. Ellis PM, Cameron CR. Clozapine-induced myocarditis and baseline echocardiograms. *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1005-6.
241. Ittasakul P, Archer A, Kezman J et al. Rapid re-challenge with clozapine following pronounced myocarditis in a treatment-resistance schizophrenia patient. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;10:120-2.
242. Ganguli R. Behavioral therapy for weight loss in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 4):19-25.
243. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY et al. A behavioral weight-loss intervention in persons with serious mental illness. *N Engl J Med* 2013;368:1594-602.
244. Bartels SJ, Pratt SI, Aschbrenner KA et al. Pragmatic replication trial of health promotion coaching for obesity in serious mental illness and maintenance of outcomes. *Am J Psychiatry* 2015;172:344-52.
245. Green CA, Yarborough BJ, Leo MC et al. The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:71-81.
246. Wu RR, Zhao JP, Guo XF et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia

- patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165:352-8.
247. Wu RR, Zhao JP, Jin H et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:185-93.
248. Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ et al. Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:1032-40.
249. Baptista T, Rangel N, Fernández V et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;93:99-108.
250. Tek C, Ratliff J, Reutenauer E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone to counteract antipsychotic-associated weight gain: proof of concept. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:608-12.
251. Lieberman JA 3rd. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl. 2):20-3.
252. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:592-8.
253. Every-Palmer S, Ellis PM. Clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: a 22-year bi-national pharmacovigilance study of serious or fatal 'slow gut' reactions, and comparison with international drug safety advice. *CNS Drugs* 2017;31:699-709.
254. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: update on management. *Cleve Clin J Med* 2017;84:397-408.
255. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

DOI: 10.1002/wps.20567

Здоровая беременность и профилактика психоза

Снижает ли здоровая беременность риск возникновения психоза у детей в будущем? Этот вопрос в различных вариациях появлялся в недавних публикациях, но практически не обсуждались способы ответа на него.

В качестве точки отсчета отметим, что текущие исследования, касающиеся связи пренатальных факторов и психотических расстройств, касаются этого вопроса, но лишь частично и косвенно; нам неизвестны работы, которые изучали бы его холистически, и мы еще не знаем, как проводить подобные исследования. Мы начнем с предложения о возможных перспективах исследования перинатальных факторов психотических расстройств. Затем обсудим три важных момента, которые требуют внимания, до непосредственного начала выполнения исследований по данному вопросу.

Около 25 лет назад множество сформированных когорт беременностей/рождений уже достигли взрослого возраста, что дает новые возможности для длительных исследований в течение жизни¹. В США, например, исследователи начали изучение связи пренатальных факторов и психотических расстройств на материале сохраненных пренатальных образцов материнской сыворотки в двух больших когортах беременных. Развитие национального электронного регистра в Скандинавских и других странах, а также возможность сопоставлять их данные позволили расширить имеющиеся возможности для исследования пренатальных факторов и психотических расстройств². Исследования пренатальных воздействий, основанные на «натуралистическом эксперименте», также вносят вклад в уменьшение источников тупиковых ситуаций, которые мешают установлению причинно-следственных связей в наблюдениях традиционного дизайна³.

Сейчас мы на пороге нового этапа исследований, так как национальные реестры можно изучать в сочетании с архивами биологических данных⁴; когорты беременных из более чем 100 тыс. рожениц подходят к пиковому возрастному порогу психотических расстройств, с пренатальными генетическими и биологическими данными и непрерывным наблюдением⁵; также проводятся натуралистические эксперименты, включающие как диагностику, так и нейровизуализацию⁶.

Относительно сильные доказательства имеются в том, что касается роли пренатальной инфекции и питания, но пренатальные токсические воздействия, пренатальный стресс и промежутки между родами также являются возможными кандидатами на роль факторов риска, если говорить только о некоторых из них. Новые эпидемиологические методики все больше объединяются, усиливая выводы о причинно-следственных связях на основе этих данных, встречая различные сложности, такие как разделение влияния факторов, имеющих тенденцию к объединению в кластеры в связи с особенностями стиля жизни или социальных условий. Геномные и популяционные нейронауки вносят свой вклад в объединение доказательств относительно влияния пренатальных факторов на психотические расстройства, принося понимание в патогенетические механизмы. У нас до сих пор нет безусловных доказательств того, что специфические модифицируемые пренатальные воздействия являются причиной психотических расстройств. Мы возлагаем большие надежды на новые подходы и рассчитываем, что работа с базами данных будет плодотворной.

Чем ближе окончательные результаты, тем больше появляется размышлений на тему внедрения их результатов в систему общественного здравоохранения для поддержки здоровой беременности. Некоторые результаты

могут служить дополнительным аргументом в пользу превентивных действий, уже включенных в инициативы по профилактике здоровой беременности, такие как вакцинация и рекомендации по питанию. Вполне вероятно, что появление новых результатов потребует от нас внедрения мероприятий в области общественного здравоохранения, которые выходят за рамки простейших сценариев. В связи с этим с точки зрения долгосрочной перспективы было бы оптимально найти более целостные рамки для исследований в области общественного здравоохранения. Для этих целей необходимо принять решение по трем основным пунктам: Что мы подразумеваем под здоровой беременностью? Должны ли мы выйти за рамки психотических расстройств при изучении здоровья потомства? Что мы можем получить, фокусируясь на популяционном распределении релевантных пренатальных факторов, располагающихся на континууме?

Универсально применяемое определение «здоровой беременности» нечетко, а любые конкретные измерения требуют обоснований в рамках целей и контекста. С позиции длительного наблюдения, одна и та же характеристика беременности может быть преимуществом для одной части здорового потомства и вредностью для другой. Вот один из множества примеров: особенности беременности, увеличивающие массу тела при рождении, могут снизить риск развития психотических расстройств у потомства, но увеличить риск развития пременопаузальных злокачественных новообразований груди^{2,7}, а зрелый возраст отца при зачатии может увеличить риск психоза, но снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний⁸. Более того, в разных контекстах характеристики и результаты, требующие наибольшего внимания, будут различны.

Задержка нейроразвития, низкие когнитивные способности и персистирующие субклинические психотические переживания у детей связаны с повышенным риском дальнейших психотических расстройств. Эти явления развиваются раньше и чаще психотических расстройств; таким образом, они более доступны для изучения. Они относятся к пренатальному опыту; как бы то ни было, как и для психозов, – доказательства не окончательные. Более того, последние работы по структуре психопатологии поддерживают димENSIONАЛЬНЫЕ трансдиагностические подходы⁹. С этой точки зрения, профилактика ранних дебютов может значительно снизить риск психотических расстройств и, скорее всего, других психических расстройств, а также могут иметь большее значение для сферы общественного здравоохранения. С другой стороны, мы также можем обнаружить, что определенные пренатальные факторы связаны именно с психотическими расстройствами, а не с преморбидными проявлениями; в связи с этим следует расширить исследуемые исходы.

Характеристики беременности могут относиться к континууму психотических расстройств. В обширном исследовании обнаружено, что низкая масса тела при рождении ассоциирована с повышенным риском развития психоза, но в то же время появление большего количества детей с нормальной массой тела приводит к более значительному уменьшению количества психозов, чем просто уменьшение количества детей с меньшей массой тела². К тому же среди континуума распределения массы тела новорожденных низкая масса ассоциирована с различными психиатрическими расстройствами, а не только с психотическими. Осторожность необходима, однако связь пренатальных факторов с исходами может быть не только линейной, но и J-образной или U-образной.

Мы предполагаем, что наряду с нынешним доминирующим подходом к исследованиям пренатальных факторов и психотических расстройств целесообразно было бы создать более целостную программу по изучению здоровой беременности и профилактики психозов. Мы хотели бы подчеркнуть три основных вопроса, которые поддаются изучению и могут быть важными для мероприятий общественного здравоохранения. Следует помнить, что результаты таких исследований могут помочь в создании рекомендаций, но не принесут однозначных ответов.

В итоге, мы хотим отметить, что, за некоторым исключением, изучение пренатальных факторов и психотических расстройств проводят в обеспеченных странах. Это осложняет генерализацию любых полученных результатов в странах с худшими экономическими условиями, где воздействия на материнский организм и условия, влияющие на беременность, иные, а доступ к пренатальному уходу более ограниченный. Интеграция интервенций может потребоваться для широко внедряемых программ, таких как Фонд материнского здоровья¹⁰, и нам может потребоваться задуматься, например, над снижением материнской смертности и акушерских свищах, которые могут снизить детский травматизм и, таким образом, способствовать нейроразвитию потомства. Глобальный подход к здоровой беременности и психозам будет зависеть от роста исследований в странах с различными экономическими характеристиками.

Ezra Susser^{1,2}, Katherine Keyes¹, Franco Mascayano¹

¹Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; ²Division of Social Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Susser E, Terry MB, Matte T. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:98-100.
2. Abel KM, Wicks S, Susser ES et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:923-30.
3. Susser E, St Clair D. *Soc Sci Med* 2013;97:325.
4. Susser E, Keyes KM. *JAMA Psychiatry* 2017;74:349-50.
5. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. *Int J Epidemiol* 2016;45:382-8.
6. Roffman JL, Eryilmaz H, Huntington FC et al. Effects of prenatal exposure to population-wide folic acid fortification on cortical thickness in youth. Presented at the Annual Meeting of the Society for Biological Psychiatry. Atlanta, 2016.
7. Michels KB, Xue F. *Int J Cancer* 2006;119:2007-25.
8. Aviv A, Susser E. *Int J Epidemiol* 2013;42:457-62.
9. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
10. The Maternal Health Thematic Fund. Towards equality in access, quality of care and accountability. New York: United Nations Population Fund, 2017.

DOI:10.1002/wps.20554

Серотонин, психodelики и психиатрия

Серотонин известен как один из ключевых нейромедиаторов, который вовлечен в развитие головного мозга, восприятие, когницию и настроение. В то же время, в отличие от, например, дофамина, общепринятой единой теории функционирования серотонина еще не создано. Вероятно, это связано с особенной сложностью серотониновой системы, включающей свыше 14 рецепторов, что более чем в 2 раза превосходит количество идентифицированных рецепторов для большинства других нейромодуляторных систем¹.

Серотонин играет роль в развитии нескольких больших психиатрических расстройств, наиболее очевидное из которых – депрессия. Постоянное лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) остается основным видом терапии униполярной депрессии, а число назначений СИОЗС с каждым годом достигает все новых рекордных уровней. Тем не менее такое широкое распространение применения СИОЗС незначительно повлияло на распространенность депрессии, а вопросы безопасности, эффективности и общей философии непрерывной фармакотерапии остаются открытыми.

Исторически психиатрия была разделена на два лагеря, с доминированием психодинамической модели в первой половине XX в. и биомедицинской модели, существующей до настоящего времени.

Для молодых перспективных развивающихся дисциплин естественно, созревая, превосходить прежние и замедляться с течением времени. Так случилось, например, с психодинамической моделью, и есть причины подозревать, что то же может случиться и с фармакологической моделью.

Этот тонкий сдвиг в перспективе особенно нагляден в современных исследованиях серотонина и депрессии. До недавнего времени было не редкостью слышать от пациентов, терапевтов и даже психиатров, авторитетно заявляющих, что дефицит функционирования серотониновых структур – причина депрессии, предлагая искать утешение в «обвинении серотонина». Как и с генетическим детерми-

низмом, нужно быть внимательным при объяснении таким образом эмоционального функционирования, особенно в психиатрии – наиболее личностной из всех медицинских дисциплин.

Так каковы же взаимоотношения серотонина и депрессии? Честным (но неудовлетворительным) будет ответ – «они сложные». Не желаю занимать вынужденную позицию, но, как бы то ни было, более конструктивное утверждение – рост числа доказательств в пользу того, что серотонинергические процессы играют критическую роль в медиации индивидуальной чувствительности к контексту². Например, за последнее десятилетие были выполнены плодотворные работы, касающиеся того, как генетические особенности серотониновой системы³ и фармакологические вмешательства в ее функцию⁴ значимо взаимодействуют с факторами окружающей среды, что, в конечном счете, реализуется в том или ином состоянии психического здоровья. Естественный вывод из этого состоит в том, что одна фармакологическая модель может объяснить только часть картины психического здоровья.

Какова альтернатива? Смысл в том, что мы должны искать гибридную модель, средний путь, сочетающий в себе точность, действенность и умеренную цену биомедицинской модели с глубиной и цельностью психологии. Уже существуют доказательства того, что комбинация СИОЗС с рациональной психотерапией демонстрирует большую (незначительно) эффективность по сравнению с монотерапией⁵, – но должны ли наши исследования на этом остановиться?

В 1975 г. чешский психиатр S. Grof сравнил масштаб потенциального влияния психodelиков на психиатрию с появлением микроскопа для биологии, и, хотя такая аналогия для некоторых может показаться смешной, позвольте нам ответить на это тем, что изучение психodelиков с участием людей оказалось под запретом с начала политики запрещения в отношении психоактивных веществ в 1960–1970-х годах и только недавно было возрождено⁶.

Классические серотонинергические психоделики – такие как ЛСД, псилоцибин и диметилтриптамин, – все обладают свойствами агонистов 5-HT_{2A} подтипа рецепторов, а 5-HT_{2A}-рецепторный агонизм известен как фармакологический триггер «психоделического опыта».¹ Важно отметить также существование широкой доказательной базы относительно важной роли 5-HT_{2A} рецепторов в процессах пластичности, такие как нейрогенез, нервно-психическое развитие, обучение, «выживаемость» обучения, когнитивная гибкость и повышенная чувствительность к окружению¹.

К тому же субъективное качество психоделического опыта высоко восприимчиво к контекстуальному влиянию, например, от окружения, в котором происходит употребление, ожиданий «экскурсанта» и тех, кто вместе с ним². Более того, качество острого психоделического опыта является весьма достоверным предиктором дальнейшего психического состояния⁷. Другим предиктором долгосрочных психологических последствий является степень увеличения сложности или «энтропия» мозговой активности, зарегистрированной во время психоделического опыта, причем это воздействие на мозг гипотетически является относительно уникальным для психоделиков и может служить ключом для понимания их исключительной феноменологии и терапевтического потенциала⁸.

За последние 12 лет растущий объем доказательств, хотя и полученных из небольших пилотных исследований, позволяет предположить, что психоделики в комбинации с определенным контекстом (таким как прослушивание музыки или психологическая поддержка) могут стать безопасным и эффективным лечением для ряда психических расстройств⁶. В успешных исследованиях терапевтический эффект был быстрым и продолжительным. Более того, многообещающие результаты наблюдались не только при депрессии, но и при аддикции, а также и других расстройствах⁶. Всего лишь одна-две лечебные сессии могут принести эффект и сохранять его на протяжении нескольких месяцев, что беспрецедентно в современной психиатрии. Конечно, невероятные утверждения требуют реальных доказательств, но с проведением больших рандомизированных контролируемых испытаний, начиная с применения псилоцибина при депрессии⁹, необходимые пути будут проложены.

Простая и приемлемая модель терапевтического механизма психоделической терапии будет отлично подкреплять будущую клиническую работу. Выдвигаемый тезис заключается в том, что серотонин дифференциально кодирует поведение и психологический ответ в неопределенность. Более конкретно – он предполагает, что лимбиче-

ские структуры, богатые ингибирующими постсинаптическими рецепторами 5HT_{1A}-подтипа, обеспечивают базовый контроль в нормальных условиях с помощью сдерживания эмоций и тревоги и стимулируют общее спокойствие. С другой стороны, 5-HT_{2A}-подтип рецепторов, в большом количестве обнаруживаемый в коре, гипотетически активируется в условиях кризиса, когда ранее упомянутый механизм оказывается субоптимальным, например когда внутренняя и/или внешняя обстановка становится столь изменяемой и/или несовместимой с его/ее основными убеждениями и поведением, что значительное переосмысление становится необходимым для индивида¹.

Посмотрев через призму байесовской вероятности, можно сделать вывод, что основной функцией 5-HT_{2A}-подтипа рецепторов предположительно является стимуляция релаксации основных принципов и убеждений, удерживающихся на множестве уровней функциональной иерархии мозга: перцептивной, эмоциональной, когнитивной и философской (т. е. с точки зрения предубеждений). Это открывает дверь к повышенной чувствительности к контексту² – идеальное предварительное условие для эффективных перемен.

Robin L. Carhart-Harris

Psychedelic Research Group, Neuropsychopharmacology Unit, Imperial College London, London, UK

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. *J Psychopharmacol* 2017;31:1091-120.
2. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E et al. *J Psychopharmacol* 2018;32:725-31.
3. Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-27.
4. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:552-61.
5. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P et al. *PLoS One* 2012;7:e41778.
6. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2105-13.
7. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL et al. *Front Pharmacol* 2018;8:974.
8. Carhart-Harris RL. *Neuropharmacology* (in press).
9. COMPASS Pathways and Worldwide Clinical Trials. <https://www.business-wire.com/news/home/20171206005237/en/COMPASS-Pathways-Partners-Worldwide-Clinical-Trials-Conduct>
10. Matias S, Lottem E, Dugué GP et al. *Elife* 2017;6:e20552.

DOI:10.1002/wps.20555

Бессонница и воспаление: двухударная модель риска возникновения депрессии и предупреждения

Депрессия, по прогнозам, к 2030 г. станет наиболее значимым фактором в бремени болезней, поскольку ее распространенность составляет приблизительно 20%, а частота рецидивов – 75%. Кроме того, даже в случае фармакотерапии лишь около 30% взрослых людей с депрессией достигают ремиссии. The National Academy of Medicine призвала активно развивать, вычислять и внедрять стратегии предупреждения, сфокусированные на депрессии¹. В то же время для создания такой стратегии сначала необходимо идентифицировать биоповеденческие факторы, несущие наибольший риск.

Нарушения сна (т. е. бессонница) встречаются примерно у 15% населения, причем у пациентов, обращающихся за

неспециализированной медицинской помощью, – вплоть до 70%². Среди пациентов с депрессией нарушения сна являются одной из самых частых жалоб, которая нередко сохраняется в качестве потенциального предиктора рецидива депрессии². Из-за того что использование антидепрессантов не уменьшает этот риск³, мероприятия, которые нацелены на нарушения сна, необходимы для предотвращения рецидива депрессии³.

Впрочем, не у всех людей с нарушениями сна развивается эпизод депрессии; это повышает вероятность того, что другие факторы совместно с бессонницей провоцируют возникновение клинически важных депрессивных симптомов. Кроме того, неизвестно, как именно бессонница становится

биологическим и аффективным фактором риска возникновения депрессии, что является решающим для идентификации молекулярных мишеней фармакологических вмешательств и усовершенствования лечения бессонницы, нацеленного на аффективный ответ.

Реальные эмпирические, проспективные и экспериментальные данные показывают, что нарушения сна связаны с увеличением концентрации в плазме крови системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6⁴, которые, как было выявлено, являются предикторами депрессии. Подобным же образом, значительные отклонения в длительности сна, такие как продолжительность сна меньше 6 часов или больше 8 часов за ночь, приводят к повышению уровня системного воспаления⁴. Более того, было обнаружено, что нарушения сна в рамках экспериментов индуцируют активацию биологического воспаления на различных уровнях, включая увеличение системного воспаления; моноцитарную продукцию провоспалительных цитокинов; активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ) транскрипции, контролирующего патологический путь преобразователя сигнала и активатора транскрипции; транскрипцию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли мРНК; и экспрессию провоспалительных транскриптом. Занимательно, что такая иммунная активация в ответ на нарушения сна является наиболее сильной у молодых людей и у женщин по сравнению с мужчинами, соответствуя эпидемиологическим доказательствам, показывающим, что молодые женщины имеют самый высокий риск возникновения депрессии.

Принимая во внимание, что воспаление может вызывать глубокие поведенческие изменения, которые включают появление депрессивных симптомов, таких как плохое настроение, ангедония, усталость, психомоторное торможение и социально-поведенческая замкнутость^{5,7,8}, воспалительный биотип под воздействием нарушений сна может быть ключевым феноменом, движущим патогенез депрессии и рецидива. Более того, нарушения сна и депрессии перекрываются с тяжелыми соматическими заболеваниями, имеющими воспалительную основу, такими как астма, ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания.

Воспаление не статично, оно скорее показывает динамическую вариабельность, отчасти благодаря многим способствующим факторам, включая специфические заболевания (т. е. инфекции) и психосоциальные факторы (т. е. межличностный стресс). Такие острые усиления активности воспаления могут объяснить проспективную связь между этими многоуровневыми процессами и последующим приступом депрессии.

Например, в контролируемых экспериментальных моделях, которые имитируют воздействие инфекций, воспалительная активация индуцирует усиление депрессивного настроения, которое коррелирует с активацией областей головного мозга, играющих роль в патофизиологии большого депрессивного расстройства, и с уменьшением процессов вознаграждения или ангедонии, которые коррелируют со снижением активности вентрального стриатума⁵.

Кроме того, такие экспериментальные стратегии поддерживают «двухударную» модель депрессии, в которой нарушения сна выступают в качестве уязвимого фактора усиления тяжести депрессивных симптомов после воздействия воспалительной симптоматики⁶, в соответствии с клиническими соображениями, риск возникновения депрессии повышается, когда нарушения сна встречаются совместно с воспалением, таким как инфекция или психосоциальный стресс. И наоборот, имеются доказательства того, что воспаление самостоятельно может выступать в качестве уязвимого фактора и увеличивать риск возникновения депрессии, когда человек с воспалительным биотипом испытывает нарушения сна.

Если бессонница связана с воспалением и депрессией и, в свою очередь, воспаление свидетельствует о возникновении депрессивной симптоматики, убедительна гипотеза о том, что лечение нарушений сна может убрать воспаление и снизить риск возникновения депрессии. Перспективные доказательства поддерживают эту возможность.

Среди различных возможностей лечения бессонницы когнитивно-поведенческая терапия бессонницы (CBT-I) признана «золотым стандартом», при этом эффекты устойчивы и более долговременны, чем фармакологическая терапия. В рандомизированных контролируемых исследованиях CBT-I показывает выраженный положительный эффект на исходы бессонницы, которые также связаны с долгосрочным (т. е. один год) и большим (>50%) снижением доли пациентов с бессонницей, у которых уровень С-реактивного белка достигает значений, связанных с высоким риском (>3,0 мг/дл)⁶. Важно, что эти улучшения при бессоннице и воспалении совпадают по времени со снижением депрессивной симптоматики.

Кроме того, было обнаружено, что телесно-психические вмешательства, такие как тай-чи (т. е. двигательная медитация) и медитация ясного ума, влияние которых на механизмы ответа на стресс известно, не уступают CBT-I в эффективности лечения бессонницы⁹, а также способствуют нормализации функции связанного с бессонницей воспалительного лейкоцитарного транскрипционного профиля (т. е. генов, регулируемых провоспалительными факторами группы NF-κВ/Rel) и дезактивации клеточного воспаления, причем с большим эффектом, чем при лечении CBT-I.

В то время как антагонисты эндогенного воспаления, по видимому, снижают выраженность депрессивной симптоматики, по крайней мере у тех пациентов с депрессией, для которых был доказан воспалительный подтип заболевания, такое лечение является дорогостоящим и несет в себе риски побочных эффектов, которые не наблюдаются при психотерапевтических вмешательствах, что делает эти вмешательства оптимальными для масштабирования в рамках всего общества с целью улучшения исходов бессонницы и уменьшения воспаления, а также возможной профилактики депрессии.

Бессонница и воспаление наносят согласованный двойной удар, создавая популяцию, особенно уязвимую для возникновения и/или рецидива депрессии. Лечение, которое нацелено на воспалительный биотип и/или вызывающий бессонницу поведенческий фенотип, является перспективной многообещающей стратегией предупреждения возникновения депрессии.

Michael R. Irwin¹, Dominique Piber^{1,2}

¹Cousins Center for Psychoneuroimmunology, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; ²Department of Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Авторы признательны за поддержку, обеспеченную US National Institutes of Health grants R01AG051944, R01AG026364, R01CA160245 и R01CA207130, Max Kade Foundation и the Cousins Center for Psychoneuroimmunology.

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)
Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Библиография

1. Institute for Medicine. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academy Press, 2009.

2. Irwin MR. *Annu Rev Psychol* 2015;66:143-72.
3. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1543-50.
4. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. *Biol Psychiatry* 2016;80:40-52.
5. Slavich GM, Irwin MR. *Psychol Bull* 2014;140:774-815.
6. Irwin MR, Opp MR. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:129-55.
7. Dantzer R. *Biol Psychiatry* 2012;71:4-5.
8. Irwin MR, Cole SW. *Nature Rev Immunol* 2011;11:625-32.
9. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2656-65. DOI:10.1002/wps.20556

Обусловленные галлюцинации: факты из истории и перспективные направления

Восприятие – это *бессознательный процесс* синтеза, основанный на дополнении чувственными феноменами индивидуальной модели окружающего мира. Павлов предположил, что в основе этого процесса лежит, помимо прочего, классическое обусловливание поскольку ассоциации, которые формируют модель мира, складываются именно в процессе обучения на личном опыте. С 1895 г. известно, что такие выученные ожидания могут влиять на процесс синтеза чувственных данных, вплоть до индуцирования галлюцинаций¹.

Как показал J. Konorski в 1960 г. в эксперименте на крысах², усвоенные ассоциативным способом внутренние представления в ряде случаев провоцировали развитие галлюцинаций. Например, голодной крысе предъявляли звуковой тон и затем давали сахарный раствор. После нескольких предъявлений крыса запоминала, что тон предшествовал раствору. В этом случае тон вызывал очень реалистичное чувственное представление о сахаре, которое крыса с трудом отличала от реальных ощущений. В результате последующих тренировок эти индуцированные сигналом галлюцинации исчезали, но не на животных моделях, которые демонстрировали биологию психозов³.

В экспериментах с участием людей показано, как после одновременной презентации звука пороговой громкости и слабой вспышки лампочки испытуемые сообщали, что при вспышке лампочки слышали звук, даже если в действительности он отсутствовал⁴. Более подвержены этому эффекту пациенты с психотическими расстройствами – «голосами»⁵. Возможна и обратная ситуация, когда сигналом служат слуховые стимулы: отчетливо воспринимаемый тон частотой 1 кГц после нескольких совместных предъявлений со слабо видимым зрительным стимулом индуцировал соответствующую зрительную галлюцинацию⁶. Подобное состояние воспроизводимо и вне лаборатории: те же испытуемые в последующем сообщали, что, слыша звук с частотой 1 кГц, они видели соответствующий зрительный стимул на экране выключенного телевизора⁶.

Продолжая традицию подобных экспериментов, мы провели эксперимент с применением функциональной нейровизуализации на четырех группах испытуемых⁷. Группы дифференцировали в зависимости от наличия психотического расстройства и галлюцинаций: выделили группу страдающих психозом с галлюцинациями, страдающих психозом без галлюцинаций, не страдающих психозом, но испытывающих галлюцинации и группу не страдающих психозами и не обнаруживающих признаков галлюцинаций. После усвоения ассоциации между слуховым и зрительным стимулами участники из всех групп с уверенностью сообщали, что слышали тон, даже если в действительности его предъявления не происходило (таким образом констатирована обусловленная галлюцинация). В этот момент у участников эксперимента активировались области, которые ранее идентифицировались при исследовании слуховых галлюцинаций (передние отделы островка с двух

сторон, ассоциативная слуховая кора, нижняя лобная и верхняя височная извилины, червь мозжечка, парагиппокамповая и передняя поясная извилины). Однако среди пациентов с галлюцинациями, вне зависимости от того, есть ли у них диагностированное психотическое расстройство, обусловленные галлюцинации встречались гораздо чаще, чем у пациентов, обычно не имеющих галлюцинаций.

Далее мы применили формальную расчетную модель восприятия – трехуровневый иерархический фильтр Гаусса (HGF)⁸. Ответы испытуемых и сама структура задания HGF использовались с целью определить убеждения пациента относительно перцепторного опыта. Первый уровень модели (X_1) показывает, считает ли пациент, что тон действительно прозвучал, в каждом случае. Второй уровень (X_2) отражает убежденность испытуемого в том, что зрительный сигнал предвещает появление тона. Третий уровень (X_3) показывает изменения во мнении о взаимозависимости слухового и зрительного сигналов (т. е. изменчивость X_2). Участники, имевшие галлюцинации, демонстрировали более высокие показатели на первых двух уровнях (X_1 и X_2), а также приверженность своим прошлым убеждениям, что коррелировало с высокой активностью островка, верхней височной извилины и других элементов сети, задействованной в образовании обусловленных галлюцинаций. Пациенты с психотическими расстройствами, вне зависимости от того, страдают ли они галлюцинациями, с меньшей вероятностью замечали изменения в статистической структуре задания (X_3), по сравнению с участниками, не страдающими психозом. Также у них в меньшей степени наблюдалась активация мозжечка и парагиппокамповой извилины при оценке изменений во взаимозависимости звукового и светового сигналов.

Предложенная модель позволяет дифференцировать испытуемых с психотическими расстройствами от не страдающих психозами, а также имеющих и не имеющих галлюцинации. Система, основанная на расчетах данных, может упростить выявление лиц с высоким риском галлюцинаций и психоза. Деление взаимосвязанных структур, отвечающих за появление обусловленных галлюцинаций, согласно основанным на расчетах моделям, позволяет выявить внутри взаимосвязи отдельные узловые элементы, которые соответствовали бы функциям разных расчетных уровней. Исследование показало, что островок и верхняя височная извилина вовлечены в расшифровку связанных со стимулами убеждений более низкого уровня. Мозжечок и парагиппокамповая извилина необходимы для оценки изменчивости усвоенных взаимосвязей.

Указанная дифференциация важна для применения реперитивной транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) и других методов нейромодуляции как потенциального лечения. Для каждой отдельной области могут подходить разные виды модуляции: повышенная активность в области верхней височной извилины или островка может быть скорректирована с помощью медленной rTMS, включая

ингибиторную пластичность. Сниженную активность в области мозжечка и парагиппокампальной извилины и затруднения в адаптации убеждений может облегчить потенцирующая стимуляция тета-вспышками. Применение такого метода к области верхней височной извилины продемонстрировало эффективность при лечении слуховых галлюцинаций⁹. К тому же червь мозжечка не только активируется многочисленными сенсорными модальностями, но и задействован в этиологии шизофрении и определен как потенциальная цель для глубокой мозговой стимуляции при лечении психозов.

С точки зрения математики, первичным является отношение уровней уверенности в предшествующем знании и уверенности в воспринимаемой сенсорной информации. Следовательно, привести это отношение к норме можно путем снижения уверенности в предшествующем знании или повышения уверенности в воспринимаемых сенсорных данных. Уверенность в чувственном восприятии зависит от холинергической медиации: ацетилхолин повышает дискриминационную способность относительно звуковых сигналов и склонность делать заключения о воспринятом на основании чувственных данных. Блокада холинергических рецепторов снижает чувствительность к восприятиям, уменьшает склонность полагаться на чувственно воспринимаемые данные в процессе бессознательного синтеза и может как вызывать спонтанные галлюцинации, так и создавать предрасположенность к обусловленным¹⁰. Повышение холинергической медиации, напротив, облегчает психотические симптомы у людей и в моделях шизофрении на животных.

Сочетая знания о давно известных феноменах у людей и животных с современными возможностями вычислительной нейровизуализации, данная работа выдвигает новые идеи в области биологии и психологии галлюцинаций, что предвещает появление новых терапевтических подходов.

Philip R. Corlett, Albert R. Powers

Department of Psychiatry, Yale University, Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA

Перевод: Шишковская Т.И. (Самара)

Редактура перевода: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Библиография

1. Seashore CE. *Stud Yale Psych Lab* 1895;3:1-67.
2. Konorski J. *Integrative activity of the brain: an interdisciplinary approach*. Chicago: University of Chicago Press, 1967.
3. McDannald M, Schoenbaum G. *Schizophr Bull* 2009;35:664-7.
4. Ellison DG. *J Exp Psychol* 1941;28:1-20.
5. Kot T, Serper M. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:282-8.
6. Davies P, Davies GL, Bennett S. *Perception* 1982;11:663-9.
7. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. *Science* 2017;357:596-600.
8. Mathys CD, Lomakina EI, Daunizeau J et al. *Front Hum Neurosci* 2014;8:825.
9. Orlov ND, Giampietro V, O'Daly O et al. *Transl Psychiatry* 2018;8:46.
10. Warburton DM, Wesnes K, Edwards J et al. *Neuropsychobiology* 1985;14:198-202.

DOI:10.1002/wps.20557

Обсуждение обоснованности и возможности применения системы общественного здравоохранения для расстройств вследствие аддиктивного поведения

Концепция «поведенческих (нехимических) зависимостей» была представлена без малого три десятилетия назад, и недавно появился все возрастающий объем литературы, посвященный этому вопросу и родственным с ним понятиям^{1,2}. Одновременно с этим некоторые авторы отметили, что классификация поведенческих зависимостей требует доработки^{3,4}. Мы представляем обновленные данные в этой области и акцентируем внимание на последних работах, проведенных во время разработки МКБ-11. Одновременно мы рассматриваем вопрос, будет ли полезным наличие отдельного раздела, посвященного расстройствам вследствие аддиктивного поведения, в этой классификации.

Как DSM, так и МКБ долгое время избегали термина «аддикция» в пользу понятия «химическая зависимость». Однако DSM-5 включает патологический гемблинг в раздел химических зависимостей и аддиктивных расстройств; также в ней были предоставлены критерии для диагностики пристрастия к интернет-играм как расстройства, требующего дальнейшего изучения, и тем самым была подчеркнута его схожесть с химическими зависимостями⁵⁻⁷. В проекте МКБ-11 Всемирная организация здравоохранения была введена концепция «расстройств аддиктивного поведения», включающая гемблинг и зависимость от интернет-игр⁸. Эти расстройства характеризуются нарушением контроля за вовлеченностью в аддиктивное поведение. При этом данное поведение занимает центральное место в жизни человека и продолжается, несмотря на неблагоприятные последствия, связанные с этим поведением дистресс или значительные нарушения в личной, семейной, социальной и других важных областях функционирования личности^{2,8}.

Важным направлением при разработке DSM-5 стало определение диагностической валидности критериев. Безусловно, имеются данные о частичном совпадении клинических симптомов химических зависимостей с расстройствами аддиктивного поведения (патологический гемблинг) по ключевым критериям, в том числе по коморбидности, биологическим механизмам и ответу на терапию⁵⁻⁷. Для патологического пристрастия к играм в интернете в настоящее время существует все увеличивающийся объем информации по клиническому и нейробиологическому особенностям. Для широкого спектра других возможных поведенческих зависимостей существует меньше достоверных данных. Более того, некоторые из этих состояний демонстрируют также частичное совпадение с симптомами расстройств влечений (в DSM-VI и МКБ-10), включающее коморбидность, биологические механизмы и ответ на терапию⁹.

Группы, работающие над МКБ-11, осознают необходимость достоверности критериев для диагностики психических и поведенческих расстройств и учитывают, что классификационная система с большей диагностической обоснованностью закономерно может привести к улучшению исходов лечения. В то же время рабочие группы по МКБ-11 на своих совещаниях сфокусированы в особенности на клинической целесообразности и аспектах, анализирующих общественное здравоохранение. Особенно пристальное внимание уделяется улучшению первичного звена здравоохранения в неспециализированных медицинских учреждениях, что согласуется с акцентом МКБ-11 на мировое психическое благополучие. Четкое разграничение

расстройств и подтипов расстройств, даже если оно подтверждено практическими работами и диагностически обоснованно, можно по праву считать не таким целесообразным в условиях общей врачебной практики. Однако инвалидность и сопутствующие нарушения являются ключевыми вопросами точки зрения, которая поддерживает включение гемблинга и игровой аддикции в МКБ-11^{2,8}.

Существует множество причин, по которым признание расстройств вследствие аддиктивного поведения и включение их в нозологическую группу вместе с расстройствами употребления психоактивных веществ может способствовать улучшению общественного здоровья. Важно отметить, что концепция общественного здоровья по профилактике и лечению расстройств в связи с употреблением психоактивных веществ может быть вполне применима к патологическому гемблингу, расстройству пристрастия к играм в интернете. Возможно, эта концепция применима к некоторым другим расстройствам аддиктивного поведения (хотя в предварительном варианте МКБ-11 указывается, что включение в классификацию других расстройств аддиктивного поведения может быть еще не до конца обдуманным решением).

Обсуждение расстройств вследствие аддиктивного поведения в рамках концепции общественного здоровья, без сомнений, имеет ряд определенных преимуществ. В частности, оно уделяет необходимое внимание: а) изучению спектра времяпрепровождения от досуга без вреда для здоровья до поведения, связанного со значительными нарушениями; б) необходимости в высококачественных исследованиях распространенности и затрат на аддиктивное поведение и расстройства, связанные с ним; в) целесообразности научно обоснованных стратегических мер для уменьшения ущерба.

С учетом того что некоторая часть научного сообщества может быть озабочена проблемой медикализации повседневного образа жизни, данная концепция открыто признает, что некоторые виды поведения с аддиктивным потенциалом не обязательно могут стать (а могут никогда не стать) клиническим расстройством. Подчеркивается, что профилактика вреда здоровью и уменьшение социального бремени, связанных с нарушениями вследствие аддиктивного поведения, могут быть достигнуты конструктивными способами с использованием мер вне сектора здравоохранения.

Ряд других критических замечаний в отношении концепции поведенческих расстройств или расстройств вследствие аддиктивного поведения также могут быть представлены для дискуссии. Чуть ранее в этом журнале мы обозначили, что требуется дополнительная работа для заявления обоснованности диагностических критериев⁹ и что проект МКБ-11 на данный момент также описывает гемблинг и игровое расстройство в разделе «расстройств влечений». Вместе с тем имеется разумное опасение по поводу того, что границы этой категории могут быть необоснованно расширены за пределы этих расстройств и могут включить другие виды деятельности человека. Некоторые из этих аргументов совпадают с теми, которые подчеркивают опасность упрощенной медицинской модели расстройств употребления психоактивных веществ.

Несмотря на осознание важности этих вопросов, наша точка зрения состоит в том, что возможность многочислен-

ных расходов на заболевания, вызванные зависимым поведением, подразумевает пропорциональные ответные меры, которые наиболее оптимальны в рамках системы общественного здравоохранения.

Здесь мы изложили причины, по которым подход в рамках системы общественного здравоохранения, используемый для расстройств употребления психоактивных веществ, также может быть целесообразен для патологического гемблинга, игровой зависимости и, возможно, других состояний вследствие аддиктивного поведения. Этот веский аргумент поддерживает включение расстройств употребления психоактивных веществ, патологического гемблинга и игрового расстройства в единую группу раздела классификации психических, поведенческих расстройств и нарушений нервно-психического развития в МКБ-11.

Dan J. Stein¹, Joël Billieux², Henrietta Bowden-Jones³, Jon E. Grant⁴, Naomi Fineberg⁵, Susumu Higuchi⁶, Wei Hao⁷, Karl Mann⁸, Hisato Matsunaga⁹, Marc N. Potenza¹⁰, Hans-Jürgen M. Rumpf¹¹, David Veale¹², Rajat Ray¹³, John B. Saunders¹⁴, Geoffrey M. Reed¹⁵, Vladimir Poznyak¹⁵

¹Department of Psychiatry and Mental Health, SA Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Institute for Health and Behaviour, University of Luxembourg, Luxembourg; ³Division of Brain Science, Imperial College London, London, UK; ⁴Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, University of Chicago, Chicago, IL, USA; ⁵University of Hertfordshire, Hatfield, and School of Clinical Medicine, Cambridge University, Cambridge, UK; ⁶National Center for Addiction Services Administration, Yokosuka, Kanagawa, Japan; ⁷Mental Health Institute, Central South University, Changsha, China; ⁸Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany; ⁹Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan; ¹⁰Yale

University School of Medicine, and Connecticut Council on Problem Gaming, Clinton, CT, USA; ¹¹Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University of Lübeck, Lübeck, Germany; ¹²Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹³Department of Psychiatry, Swami Rama Himalayan University, Dehradun, India; ¹⁴Disciplines of Psychiatry and Addiction Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ¹⁵Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Только авторы отвечают за мнения, выраженные в этом письме, и они не обязательно отражают решения, стратегии или мнения Всемирной организации здравоохранения. Письмо частично основано на работе, предпринятой в рамках Акта CA16207 «европейской системы проблем использования интернета» при поддержке Сотрудничества Европейских стран в области науки и технологий (the European Cooperation in Science and Technology – COST).

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)
Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)
(World Psychiatry 2018;17:363-364)

Библиография

1. Chamberlain SR, Lochner C, Stein DJ et al. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26:841-55.
2. Saunders JB, Hao W, Long J et al. J Behav Addict 2017;6:271-9.
3. Starcevic V, Aust N Z J Psychiatry 2016;50:721-5.
4. Aarseth E, Bean AM, Boonen H et al. J Behav Addict 2017;6:267-70.
5. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M et al. Am J Psychiatry 2013;170:834-51.
6. Petry NM. Addiction 2006;101(Suppl. 1):152-60.
7. Potenza MN. Addiction 2006;101(Suppl. 1):142-51.
8. Saunders JB. Curr Opin Psychiatry 2017;30:227-37.
9. Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA et al. World Psychiatry 2014;13:125-7.

DOI:10.1002/wps.20570

Доказательства клинической целесообразности диагноза пролонгированной реакции утраты

Значительная масса исследований показали, что пролонгированная реакция утраты (ПРУ), характеризующаяся длительным и тяжелым дистрессом в ответ на утрату, составляет расстройство, отличающееся от большого депрессивного расстройства (БДР) и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), связанных с тяжелой утратой¹. При рассмотрении имеющихся доказательств группа, работающая над секцией в МКБ-11 «Расстройства, связанные со стрессом», решила предложить ПРУ для включения в классификацию в качестве нового синдрома, связанного со стрессом². Однако специалисты в области психиатрии и обыватели выражают обеспокоенность, что введение диагноза ПРУ приведет к «медиализации» нормальной реакции горя³. Остаются опасения и относительно гипердиагностики нормальных ответов на потерю⁴⁻⁶.

В качестве нового расстройства крайне важно определить, является ли ПРУ клинически целесообразным диагнозом. Согласно проф. First⁷, психическое расстройство или диагностическая система имеет клиническую целесообразность, если: а) помогает коммуникации и взаимодействию специалистов; б) способствует эффективным терапевтическим вмешательствам; в) определяет потребности и исходы лечения; г) отграничивает расстройства от нормальных реакций и коморбидных расстройств. В свою очередь, множество доказательств продемонстрировали целостность концепции, прогностическую и постепенно

растущую обоснованность диагноза ПРУ. Представления врачей о его клинической целесообразности все еще должны быть проверены экспериментально.

Для заполнения этого пробела наша группа провела двухфазное рандомизированное контролируемое клиническое исследование в США при поддержке Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health – NIMH), в котором оценивала клиническую целесообразность ПРУ. В исследовании проводилась оценка воздействия приведенной информации о диагнозе на способность врачей поставить дифференцированный диагноз ПРУ «виртуальному стандартизированному пациенту» (ВСП). Использование ВСП позволяет нам стандартизировать клинические проявления, контролировать существенные искажающие факторы и характеристики пациентов и избегать обременения участников, переживающих утрату близких. Также использование ВСП (вместо описаний клинических случаев или пациентов, выбранных врачом самостоятельно⁸, как это было сделано в предыдущих исследованиях) повысило внешнюю обоснованность данных исследований.

В первой фазе исследования были разработаны клинические примеры для ВСП, записанные на видео с привлечением семи консультантов по работе с утратой. Они описали случаи ПРУ, не удовлетворяющие критериям нормальной реакции горя, БДР и ПТСР. Четырех «ослепленных»

обученных диагностов попросили опросить ВСП и оценить случаи для определения «золотых», или «критериальных», стандартных диагнозов. Эксперты пришли к полному согласию в 12 случаях, которые были включены во вторую фазу исследования.

Во второй фазе специалисты в области психического здоровья ($n=120$) были распределены случайным образом на две группы: получившие письменную информацию о ПРУ (информированные) или не получившие (неинформированные). Участники были опрошены об их квалификации и опыте работы с людьми, переживающими утрату, и затем они были приглашены для постановки диагноза и рекомендаций по лечению четырех ВСП, описывающих нормативную реакцию горя, ПРУ, БДР и/или ПТСР. Также провели опрос о клинической целесообразности диагноза ПРУ среди участников. В число участников входили психиатры (17%), психологи (27%), социальные работники (43%) и другие сертифицированные клиницисты (13%). Из них было 76% женщины и 66% белых.

Нами было обнаружено, что информированные о ПРУ клиницисты в сравнении с неинформированными в 4,5 раза точнее диагностировали ПРУ. В группах не наблюдалось значимых различий в точности диагностики нормативной реакции утраты, БДР или ПТСР, но были обнаружены достоверные различия между группами в рекомендациях по лечению случаев пролонгированной реакции утраты. Оценки клинической целесообразности диагностических критериев ПРУ были высокими, причем большинство клиницистов оценивали эти критерии как удобные для использования (97%) и по большей части клинически целесообразные (95%).

Имеется значительная обеспокоенность тем, что введение диагноза пролонгированной реакции утраты повысит вероятность того, что клиницисты будут медикализировать и патологизировать нормальную реакцию горя⁴⁻⁶. Мы обнаружили, однако, что специалисты в области психического здоровья, которые были информированы о ПРУ, с меньшей вероятностью патологизировали нормативную реакцию горя, чем те, кто не получал информацию заранее для оценки стандартизированных пациентов. Более того, клиницисты, которые верно диагностировали ПРУ, с меньшей вероятностью назначали антидепрессанты лицам, которым точно диагностировали ПРУ, и с большей вероятностью рекомендовали им психотерапию. Доказано, что психотерапия имеет прямое влияние на симптомы ПРУ, такие как потеря надежды (эмоционально-ориентированная терапия), потеря смысла жизни (экзистенциальная психотерапия) и постоянное страдание (терапия принятия и ответственности). Эти результаты могут отражать понимание клиницистами того, что ПРУ менее биологически детерминирована, чем, например, БДР. Хотя, как и в DSM, руководство по ПРУ не предлагает рекомендаций по лечению, но оно описывает факторы риска, которые являются по своей природе психологическими, что может повлиять на данные врачами рекомендации.

Исследование также предполагало изучение клинической значимости использования однозначных диагностических критериев для различия патологической реакции утраты от других клинических проявлений. Предложенные критерии ПРУ являются высоко специфичными, что должно уменьшить риск патологизации нормативной реакции горя¹. В то же время они достаточно чувствительны для выявления тех, кому требуется помощь¹. Недопонимание и неточная классификация ПРУ в рубрике классификации «другие расстройства», вероятно, приведет к неоптимальному лече-

нию. ПРУ может быть исправлена при назначении специфических мероприятий, которые были предложены участниками исследования и направлены на отличительные патологические симптомы реакции утраты⁹. Постановка неверного диагноза БДР или ПТСР при ПРУ может привести к использованию ненадлежащих лечебных мероприятий.

Хотя и данное исследование было ограничено относительно небольшой выборкой и предубеждениями, сопряженными с теми, кто принимал участие в исследовании, оно все же продемонстрировало, что диагноз ПРУ воспринимается клиницистами и показал себя как клинически целесообразный. Поэтому мы надеемся, что представление информации о ПРУ улучшит их способность различать нормальную реакцию горя и патологическую реакцию утраты, улучшит коммуникацию и взаимодействие между клиницистами, пациентами и их семьями, и поспособствует предоставлению эффективного лечения при ПРУ⁷.

**Wendy G. Lichtenthal^{1,2}, Paul K. Maciejewski²,
Caraline Craig Demirjian¹, Kailey E. Roberts¹,
Michael B. First⁵, David W. Kissane¹⁻³, Robert A.
Neimeyer⁴, William Breitbart^{1,2}, Elizabeth Slivjak¹,
Greta Jankauskaite¹, Stephanie Napolitano¹, Andreas
Maercker⁶, Holly G. Prigerson²**

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ²Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ³Monash University, Clayton, VIC, Australia; ⁴University of Memphis, Memphis, TN, USA; ⁵Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ⁶University of Zurich, Zurich, Switzerland

Авторы выражают благодарность экспертам, которые корректировали сценарии ВСП, в том числе N. Alston, P. Boelen, J.A. García-García, A. Ghesquiere, A. Para и S. Schachter. Они также выражают свою признательность misterBIT за разработку образовательной онлайн-платформы и специалистам в области психического здоровья за то, что выделили время на участие в данном исследовании. Исследование было выполнено при поддержке гранта NIMH R21MH095378 и грантов Национального института онкологии (National Cancer Institute) США: R35CA197730, K07CA172216 и P30CA008748.

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

(World Psychiatry 2018;17:364-365)

Библиография

1. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC et al. PLoS Med 2009;6:e1000121.
2. Maerker A, Brewin CR, Bryant RA et al. World Psychiatry 2013;12:198-206.
3. Breen LJ, Penman EL, Prigerson HG et al. J Nerv Ment Dis 2015;203:569-73.
4. Wakefield JC. World Psychiatry 2013;12:171-3.
5. Prigerson HG, Maciejewski PK. JAMA Psychiatry 2017;74:435-6.
6. Dodd A, Guerin S, Delaney S et al. Patient Educ Couns 2017;100:1447-58.
7. First MB. Prof Psychol Res Pract 2010;41:465-73.
8. Spitzer RL, First MB, Shedler J et al. J Nerv Ment Dis 2008;196:356-74.
9. Mancini AD, Griffin P, Bonanno GA. Curr Opin Psychiatry 2012;25:46-51.

DOI:10.1002/wps.20544

Питание как актуальная проблема в психиатрии: популяционное исследование потребления нутриентов и его связи с провоспалительным действием при тяжелых психических расстройствах

Люди с тяжелыми психическими расстройствами (ТПР), такими как шизофрения, большое депрессивное расстройство (БДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР), потребляют избыточное количество калорий, некачественную пищу и имеют неполноценный рацион питания по сравнению с общей популяцией^{1,2}. Неполноценное питание повышает риски развития диабета и сердечно-сосудистой смертности в данной популяции³. Более того, избыточное потребление пищи с высоким содержанием углеводов и насыщенных жиров может увеличить риск развития системных воспалительных процессов⁴. Действительно, лица всех групп ТПР показывают увеличенные уровни биомаркеров воспаления в периферической крови. Однако в настоящее время отсутствуют полномасштабные исследования, сравнивающие потребление питательных веществ и воспалительный профиль у лиц с особенностями при ТПР.

Для решения этого вопроса мы использовали подробные данные из Биобанка Великобритании⁵ о пищевом рационе на исходном уровне исследования (2007–2010) для оценки различий в потреблении нутриентов и наличия воспалительного процесса, связанного с питанием, между людьми с ТПР и общей популяцией. Подробная информация о Биобанке Великобритании, включая одобрение Национальной службы здравоохранения, общедоступна⁵. Мы использовали истории болезни пациентов для идентификации лиц с диагностированными по МКБ-10 рекуррентной депрессией, биполярным расстройством (I и II типа) или шизофренией. Кроме того, ответы участников на опросы Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) и Patient Health Questionnaire (PHQ), проведенные в Биобанке на старте исследования, были использованы для дополнительной дифференциации лиц с БДР и БАР⁶. Участники, которые соответствовали нескольким психиатрическим категориям, были распределены по принципу иерархии только в одну категорию в таком порядке: шизофрения, БАР, БДР. Здоровые лица из группы контроля были получены из остальных участников Биобанка Великобритании. В эту группу вошли лица, которые не имели отметок о каком-либо перенесенном или текущем психотическом или аффективном расстройстве. Лица с неврологическими нарушениями, по поводу которых имелась информация о наличии нарушений памяти, были исключены из обеих групп.

Питание оценивалось с использованием валидированного компьютеризированного опросника the Oxford WebQ⁷. Это короткий самоопросник, ежедневно запрашивающий информацию о съеденной за предыдущий день пище. Он содержит более 200 единиц продуктов. Для фиксации внутри индивидуальной (ежедневной) изменчивости в потреблении пищи the Oxford WebQ требовалось заполнять до 5 раз в течение 16 месяцев. Пропущенные личные данные заполнялись как среднее за весь доступный период для этого индивида. Первичная оценка проводилась на сайте в оценочном центре Биобанка Великобритании; все последующие заполнения проводились онлайн.

В общей сложности было получено 69 843 результата по субъектам Биобанка Великобритании, удовлетворяю-

щим критериям включения (средний возраст 56,5 года, 46,4% – мужчины), которые предоставили достаточное количество данных для анализа. Из них 14 619 лиц имели БДР, 952 – БАР, 262 – шизофрению и 54 010 не имели ТПР. Мультипараметрическая линейная регрессия использовалась для оценки различий в общем ежедневном потреблении калорий и каждого макронутриента между лицами с ТПР и контрольной группой. Анализ проводился с поправкой на пол и возраст.

Самые значительные различия в питании наблюдались в выборке лиц с шизофренией. Скорректированные по полу и возрасту сравнения с контрольной группой показали значительно повышенное потребление в этой группе (для всех $p < 0,001$) по общей калорийности (+553,4 кДж/сут, ошибка среднего – 143,8), углеводов (+25,4 г/сут, ошибка среднего – 4,86), сахара (+16,0 г/сут, ошибка среднего – 2,98), общих жиров (+6,04 г/сут, ошибка среднего – 1,77), насыщенных жиров (+3,76 г/сут, ошибка среднего – 0,76) и белков (+5,24 г/сут, ошибка среднего – 1,51), в потреблении клетчатки различий не наблюдалось ($p = 0,78$).

Лица с биполярным расстройством похожим образом продемонстрировали достоверно (для всех $p \leq 0,01$) повышенное потребление по общей калорийности (+298,5 кДж/сут, ошибка среднего – 75,9), углеводов (+11,4 г/сут, ошибка среднего – 2,57), белков (+1,97 г/сут, ошибка среднего – 0,80), сахара (+9,63 г/сут, ошибка среднего – 1,57), общих жиров (+2,40 г/сут, ошибка среднего – 0,93) и насыщенных жиров (+1,29 г/сут, ошибка среднего – 0,40) по сравнению с контрольной группой. В употреблении клетчатки различий не наблюдалось ($p = 0,32$).

Выборка с БДР показала достоверно большее (для всех $p < 0,001$) потребление с поправкой на пол и возраст в сравнении с контрольной группой по общей калорийности (+189,4 кДж/сут, ошибка среднего – 21,88), углеводов (+5,15 г/сут, ошибка среднего – 0,74), сахара (+3,11 г/сут, ошибка среднего – 0,45), общих жиров (+2,19 г/сут, ошибка среднего – 0,27), насыщенных жиров (+0,96 г/сут, ошибка среднего – 0,12) и белков (+1,12 г/сут, ошибка среднего – 0,23), причем вместе с тем наблюдалась небольшая разница в потреблении клетчатки (+0,15 г/сут, ошибка среднего – 0,06, $p = 0,01$).

Был проведен анализ чувствительности для коррекции по расе, индексу массы тела (ИМТ), образованию и социальному благополучию, что существенно не изменило итоговых данных.

Помимо оценки потребления макронутриентов, мы оценили провоспалительное действие пищи. В исследовании был использован воспалительный индекс питания (dietary inflammatory index – ДИ[®])⁴, который дал закономерные положительные связи более чем в 10 исследованиях, использующих маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , в качестве обоснования концепции⁸.

В общей сложности 68 879 участников предоставили достаточно данных по потреблению пищи по параметрам потребления 18 макро/микронутриентов, необходимых для расчета ДИ[®]. Для оценки связи ТПР с баллами ДИ с поправкой на возраст, пол, расу, ИМТ, социальное небла-

гополучие, образование и общей калорийности пищи использовалась множественная линейная регрессия. Баллы ДП были значительно выше у лиц с шизофренией ($B=0,220$, ошибка среднего $-0,084$, $p=0,009$) и БДР ($B=0,031$, ошибка среднего $-0,013$, $p=0,014$), но не оказались выше у лиц с БАР ($p=0,27$), в сравнении с контрольной группой.

В целом, данный популяционный анализ потребления питательных веществ подтверждает, что люди с ТПР потребляют больше нутриентов, ведущих к ожирению, и более провоспалительную пищу, чем общая популяция. Поскольку меры по ограничению питания для лиц с ТПР часто концентрируются исключительно на чрезмерном употреблении пищи, ведущей к ожирению, нежели на пище с высоким провоспалительным потенциалом, данное исследование показывает, что требуются дальнейшие разработки для увеличения потребления данной категорией людей пищи, богатой нутриентами, что, как известно, уменьшает системное воспаление^{4,8}.

С точки зрения как общей калорийности пищи, так и чрезмерного потребления пищи, ведущей к ожирению, наиболее неблагоприятный режим питания наблюдался у лиц с шизофренией. Это является важным, так как данная категория лиц также имеет значительно более высокую частоту метаболических расстройств и повышенную раннюю смертность, чем лица с другими случаями ТПР^{3,9}. Указывается на то, что питание является ключевым фактором, влияющим на эти исходы.

В действительности, алгоритмы динамического изменения массы тела прогнозируют, что потребление каждых 100 кДж лишней энергии в день в результате приводит к увеличению массы тела как минимум на 1 кг¹⁰. Таким образом, лишние 553 кДж (132 ккал) в день, наблюдаемые в выборке лиц с шизофренией, говорят о том, что только отдельное различие в питании может привести к 5–6 кг избыточной массы тела, наблюдаемой в этой популяции. Не только избыточное потребление калорий, углеводов и жиров повышает воспаление, но и сопутствующее увеличение жировой ткани усиливает хроническое системное воспаление.

Степень объяснения факторами питания, в связи с которой повышается системный воспалительный процесс, наблюдаемый у лиц с ТПР, нуждается в уточнении. Исследования с достаточным размером выборки, с использованием подробных данных по питанию и психическим расстройствам вместе с биомаркерами воспаления могут дать новые данные по влиянию питания на лиц с ТПР. Будущие работы должны также стремиться установить степень, с которой увеличение воспалительного процесса, связанное с питанием, у лиц с ТПР независимо приводит к ухудшенным физическим, психическим и нейрокognитивным исходам, наблюдаемым в популяции, что представляет значительную проблему общественного здоровья.

Joseph Firth^{1,2}, Brendon Stubbs^{3,4}, Scott B. Teasdale^{5,6}, Philip B. Ward^{6,7}, Nicola Veronese^{8,9}, Nitin Shivappa^{10,11}, James R. Hebert^{10,11}, Michael Berk^{12–14}, Alison R. Yung^{2,15}, Jerome Sarris^{1,13}

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia; ²University of Manchester, Manchester, UK; ³South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁴Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁵South Eastern Sydney Local Health District, Sydney, NSW, Australia; ⁶University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁷Ingham Institute of Applied Medical Research, Liverpool, NSW, Australia; ⁸IRCCS S. de Bellis, Castellana Grotte, Bari, Italy; ⁹National Research Council, Padua, Italy; ¹⁰University of South Carolina, Columbia, SC, USA; ¹¹Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC, USA; ¹²Deakin University, Barwon Health, VIC, Australia; ¹³University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁴Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health and Orygen Youth Health Research Centre, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁵Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK

Данное исследование было проведено с использованием Ресурсного центра Биобанка Великобритании (заявка № 22125). Поддержка J. Firth осуществлялась за счет стипендии Blackmores Institute и докторского гранта на обучение Medical Research Council (MRC) (P117413F07). B. Stubbs в свою очередь был спонсирован the UK National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London и Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. J. Sarris был поддержан исследовательским грантом от the National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australia (APP1125000). M. Berk был поддержан стипендией старшего научного сотрудника NHMRC (1059660). Высказанные мнения являются мнениями авторов и необязательно совпадают с точкой зрения тех, кто перечислен выше.

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)
Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)
(World Psychiatry 2018;17:365-367)

Библиография

1. Dipsasquale S, Pariante CM, Dazzan P et al. J Psychiatr Res 2013;47:197-207.
2. Firth J, Carney R, Stubbs B et al. Schizophr Bull (in press).
3. Vancampfort D, Correll CU, Gallinger B et al. World Psychiatry 2016;15:166-74.
4. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG et al. Public Health Nutr 2014;17:1689-96.
5. UK Biobank. The UK Biobank: rationale, design and development of a large-scale prospective resource. Stockport: UK Biobank Coordinating Centre, 2007.
6. Smith DJ, Nicholl BI, Cullen B et al. PLoS One 2013;8:e75362.
7. Liu B, Young H, Crowe FL et al. Publ Health Nutr 2011;14:1998-2005.
8. Shivappa N, Hebert JR, Marcos A et al. Mol Nutr Food Res 2017;61(6).
9. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
10. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW et al. Am J Clin Nutr 2012;95:989-94.

DOI:10.1002/wps.20571

Психическое здоровье во всем мире: как обстоят дела?

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) недавно выпустила Атлас психического здоровья (Mental Health Atlas) в редакции 2017 г., содержащий обновленную информацию по приблизительно 180 странам¹.

Данные из Атласа используются для мониторинга политики, законопроектов, программ и услуг в области психического здоровья в государствах – членах ВОЗ^{2,3} и для отслеживания прогресса в осуществлении Плана действий ВОЗ в области психического здоровья на 2013–2020 гг.⁴. Кроме того, Атлас 2017 г. имеет особое значение, поскольку ВОЗ приступает к серьезной трансформации, чтобы повысить свое влияние на уровне стран и соответствовать своему назначению в эпоху Целей устойчивого развития (Sustainable Development Goals)⁵.

В целях стимулирования глобального сообщества психического здоровья к достижению дальнейшего прогресса в отношении политики, законопроектов, программ и услуг в области психического здоровья мы приводим здесь основные выводы из Атласа 2017 г. и описываем успехи по достижению четырех задач Плана действий в области психического здоровья.

Подготовка Атласа 2017 г. следовала строгому методологическому процессу, включающему разработку опросника и соответствующего руководства по заполнению, администрирование онлайн-системы сбора данных, проверку информации и ответов, осуществление взаимодействия с государствами-членами и региональными и государственными представителями ВОЗ, а также анализ и интерпретацию данных¹.

В общей сложности 177 из 194 государств – членов ВОЗ (91%) заполнили, по крайней мере частично, опросник Атласа, причем уровень представления документов превысил 85% во всех региональных представительствах ВОЗ.

Что касается организационных вопросов в области психического здоровья, 72% государств-членов сообщили, что имеют свой собственный план действий или стратегии по охране психического здоровья, а 57% имеют собственные законопроекты. Важно отметить, что 94 страны, т. е. 68% тех, кто заполнил опросник, или 48% от всех государств – членов ВОЗ, разработали или обновили планы действий или стратегии по психическому здоровью в соответствии с международными и региональными документами по правам человека. Таким образом, 76 стран, т. е. 75% тех, кто ответил на опросник, или 39% всех государств – членов ВОЗ, разработали или обновили свои законопроекты в соответствии с международными или региональными документами по правам человека.

Относительно финансовых и людских ресурсов в сфере психиатрии Атлас 2017 г. показывает, что уровень государственных расходов на психическое здоровье очень скуден в странах с низким и средним уровнем дохода и более 80% этих средств идут в стационарные психиатрические учреждения. В глобальном масштабе, среднее число работников в сфере психиатрии составляет 9 на 100 тыс. населения, с отклонениями от «менее 1» в странах с низким уровнем дохода до «более 70» в странах с высоким уровнем дохода.

Широкий разброс также наблюдался относительно количества психиатрических коек, которые находились в диапазоне от «менее 7» на 100 тыс. населения в странах с низким и ниже среднего уровнем дохода до «более 50» на 100 тыс. населения в странах с высоким уровнем дохода. Аналогичная ситуация была документально подтверждена для числа детских и подростковых психиатрических коек, которое варьирует в диапазоне от «ниже 0,2» в странах с низким и

ниже среднего уровнем дохода до «более 1,5» в странах с высоким уровнем дохода.

В общей сложности 123 страны, что соответствует 69% респондентов или 63% всех государств – членов ВОЗ, сообщили как минимум о двух действующих национальных межведомственных программах по укреплению и профилактике в области психического здоровья. Из почти 350 функционирующих программ 40% были направлены на повышение информированности населения в области психического здоровья или борьбу со стигмой, а 12% нацелены на предупреждение самоубийств.

Что касается прогресса в достижении четырех задач Плана действий в области психического здоровья, то Атлас 2017 г. подчеркивает следующее:

Цель 1.1: 80% стран разработают или обновят свои стратегии или планы по психическому здоровью в соответствии с международными и региональными документами по правам человека (к 2020 г.). Доля стран, выполнивших эту цель, немного возросла: с 45% (Атлас 2014 г.) до 48% (Атлас 2017 г.) всех государств – членов ВОЗ.

Цель 1.2: 50% стран разработают или обновят свои законопроекты в области психического здоровья в соответствии с международными и региональными документами по правам человека (к 2020 г.). Доля стран, выполнивших эту цель, несколько увеличилась: с 34% (Атлас 2014 г.) до 39% (Атлас 2017 г.) всех государств – членов ВОЗ.

Цель 2: охват услугами лиц с тяжелыми психическими расстройствами увеличится на 20% (к 2020 г.). Хотя Атлас 2017 г. предпринял значительные усилия по увеличению надежности данных, охват услугами лиц с тяжелыми психическими расстройствами не был подсчитан. Распространенность психоза, биполярного расстройства и депрессии составила 171,3; 41,0 и 95,6 на 100 тыс. населения, соответственно.

Цель 3.1: 80% стран будут иметь как минимум две функционирующие национальные межведомственные программы по укреплению и профилактике психического здоровья (к 2020 г.). Доля стран, выполнивших эту задачу, возросла с 41% (Атлас 2014 г.) до 63% (Атлас 2017 г.) всех государств – членов ВОЗ.

Цель 3.2: уровень самоубийств в странах уменьшится на 10% (к 2020 г.). Согласно данным ВОЗ, уровень самоубийств несколько снизился: с 11,4 до 10,5 на 100 тыс. населения с 2014 до 2017 г.

Цель 4: 80% стран будут регулярно собирать и предоставлять как минимум основной набор показателей в области психического здоровья каждые два года с помощью собственных национальных информационных систем и системы здравоохранения и социального развития (к 2020 г.). Доля стран, выполнивших эту цель, незначительно возросла: с 64 стран, 33% всех государств – членов ВОЗ (Атлас 2014 г.) до 71 страны, 37% всех государств – членов ВОЗ (Атлас 2017 г.).

При изучении данных Атласа 2017 г. необходимо учитывать ряд ограничений. Первое заключается в том, что некоторые страны не смогли предоставить данные по ряду показателей. Например, данные об охвате услугами и их использовании не были доступны для многих стран, возможно, из-за ограниченного внедрения национальных информационных систем.

Во-вторых, несмотря на то что большое число стран ответили на опросник как для Атласа 2014 г., так и для

Атласа 2017 г., перечень стран, заполнивших данные для обоих атласов, по каждому из вопросов иногда отличался. Это добавляет некоторые ограничения при сравнении данных между двумя версиями Атласа.

В-третьих, важно упомянуть об ограничениях, связанных с данными «самоотчетов», в частности в отношении качественных оценок или суждений, часто осуществляемых одним координационным центром. Тем не менее важно отметить, что процесс сбора данных о психическом здоровье на уровне стран, начатый ВОЗ в 2000 г. в партнерстве с государствами – членами ВОЗ, постепенно улучшался с точки зрения качества и количества информации и, как ожидается, достигнет дальнейшего прогресса в последующие годы.

Эти продолжительные усилия также способствовали укреплению эпидемиологической и оценочной культуры среди государств – членов ВОЗ, что является значимым достижением, учитывая важный выбор в области общественного здравоохранения, который страны обязаны постоянно делать⁶. Следующим важным шагом является начало использования странами данных, которые они собрали, для улучшения своей системы оказания психиатрической помощи и для отслеживания результатов.

Данные, включенные в Атлас психического здоровья 2017 г., показывают заинтересованность стран в отслеживании прогресса в выполнении Плана действий ВОЗ в области психического здоровья на 2013–2020 гг. Прогрессивное развитие осуществляется в отношении политики, законов, программ и услуг в области психического здоровья во всех государствах – членах ВОЗ.

Выводы Атласа 2017 г. свидетельствуют о том, что глобальные цели, установленные Планом действий в области психического здоровья, будут достигнуты только в случае

коллективного глобального обязательства, которое приведет к значительным инвестициям и расширению усилий на уровне стран в отношении политики, законов, программ и услуг в области психического здоровья в государствах – членах ВОЗ.

Fahmy Hanna¹, Corrado Barbui^{2,3}, Tarun Dua¹, Antonio Lora⁴, Marieke van Regteren Altena⁵, Shekhar Saxena¹

¹Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ³Cochrane Global Mental Health, University of Verona, Verona, Italy; ⁴Department of Mental Health, Lecco Hospital, Lecco, Italy; ⁵National Social Inclusion Office, Health Service Executive, Dublin, Ireland

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

(World Psychiatry 2018;17(3):367-368)

Библиография

1. World Health Organization. Mental Health Atlas. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Saxena S, Sharan P, Garrido M et al. World Psychiatry 2006;5:179-84.
3. Lora A, Hanna F, Chisholm D. Epidemiol Psychiatr Sci (in press).
4. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization.
5. Saxena S, Maj M. World Psychiatry 2017;16:1-2.
6. Janse van Rensburg B, Bhugra D, Saxena S. World Psychiatry 2018;17:116-7.

DOI:10.1002/wps.20572

Мировые тенденции инновационных исследований в области психиатрии

Полезность научных исследований в области психиатрии централизованно определяется импакт-фактором издательского журнала как число цитирований другими исследователями¹. Соответственно, авторитет научных сотрудников в высоко цитируемых журналах напрямую зависит от академического продвижения и повышения квалификации на психиатрических кафедрах², а также от получения исследовательских грантов³. Следовательно, существует множество трудностей для исследователей в области психиатрии в плане публикации научных работ в журналах с высоким импакт-фактором.

Поэтому важно анализировать тенденции в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором. Это особенно актуально, учитывая, что психиатрия считается особо подверженной систематическим ошибкам, связанным с выбором для публикации исследований с положительными результатами. В то время как в исследованиях отмечались возможные систематические ошибки из-за превалирования маломощных исследований, связанных со спонсорством фармацевтических компаний⁴, и недостаточной представленности исследований, происходящих из стран с низким и средним уровнем дохода⁵, меньше доказательств существует в точном определении ошибок, связанных с содержанием психиатрических исследований. Поэтому мы оценили мировые тенденции публикаций в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором в соответствии с типологией определенных заболеваний и методологией исследова-

ний. В общем счете мы взяли 12 218 рукописей из шести психиатрических журналов с высоким импакт-фактором за 16-летний период (2000–2016).

С точки зрения психопатологии, появились устойчивые тенденции в отношении сопутствующих психиатрических состояний, аффективных и психотических расстройств, которые оставались наиболее изученными психопатологиями в течение всего этого периода. Также возникают устойчивые тенденции вокруг наименее изученных психопатологий – расстройств личности, пищевого поведения и обсессивно-компульсивного расстройства. Охват двух из них (расстройств личности и расстройств пищевого поведения) неуклонно снижается с течением времени.

Говоря о типологии рукописей, следует отметить, что наблюдаются менее устойчивые тенденции, и, хотя эпидемиологические и поведенческие исследования были наиболее частыми, отмечается неуклонное снижение их распространенности с течением времени. Напротив, статьи от редакторов за 16-летний период начали встречаться в три раза чаще, и к 2016 г. они стали самым распространенным видом публикаций в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором.

При интерпретации этих данных требуют рассмотрения несколько возможных вариантов. Во-первых, в то время как данные, связанные с соотношением поданных и принятых к публикации материалов, недоступны, возможно, что в журналы с высоким импакт-фактором было подано боль-

ше публикаций на тему коморбидных состояний, аффективных и психотических расстройств по сравнению с иными психическими расстройствами, что может привести к их большей общей распространенности.

Соответственно, данные Национального института психического здоровья США свидетельствуют, что исследования, касающиеся аффективных и психотических расстройств, стабильно получают больше финансирования, чем исследования других психопатологий⁶. Большая финансовая поддержка может способствовать большему числу крупномасштабных высококачественных исследований в области аффективных и психотических расстройств, по сравнению с другими расстройствами, что может объяснить больший объем данных исследований в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором.

Аналогично, снижение распространенности эпидемиологических и поведенческих исследований в журналах с высоким импакт-фактором может отражать уменьшающуюся частоту подачи таких исследований. Это может согласовываться с продолжающейся сменой парадигмы, предполагающей, что инновационные исследования должны обнаруживать точные психофизиологические механизмы психиатрических расстройств в большей мере, чем просто описывать поведенческие последствия или эпидемиологические тенденции⁷. Тем не менее важно отметить, что присутствие генетических, клеточных или нейровизуализационных исследований в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором не возрастает.

Вторым возможным вариантом, ведущим к этим тенденциям, в случае сопоставимых соотношений поданных к публикации материалов является возможно более высокая частота принятия публикаций, касающихся определенных психопатологий и методологий. В этом случае было бы важно понять, что приводит к более высокой частоте принятия и, как следствие, к заострению внимания на научном открытии среди некоторых определенных психопатологий в сравнении с другими. Например, при рассмотрении общенациональных репрезентативных данных, касающихся распространенности психических расстройств в США, можно заметить, что тревожные расстройства являются наиболее распространенными психическими расстройствами, но, невзирая на это, они представлены только в 4–7% публикаций в журналах с высоким импакт-фактором и их охват постепенно снижается с течением времени. Напротив, психотические расстройства часто фигурируют в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором, представляя 20–27% от всех публикаций, хотя их распространенность составляет менее 1%.

Данные о бремени болезни свидетельствуют о том, что аффективные расстройства являются ведущей причиной инвалидизации [disability-adjusted life years (DALYs) – число утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации, соответствует сумме числа лет, которые человек не дожил до среднего возраста популяции, и числа лет, в течение которых он являлся инвалидом. – Прим. ред.] вследствие психических расстройств⁸, что согласуется с распространенностью публикаций, касающихся этого расстройства, в журналах с высоким импакт-фактором. Однако другими психическими расстройствами, вносящими значимый вклад в DALYs, являются тревожное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, которым уделяют значительно меньше внимания в психиатрических журналах с высокими импакт-факторами.

Особого внимания заслуживает быстрый рост числа редакционных рукописей за этот период, и неясно, отражает ли это резкий рост общего объема подачи статей редакторами по сравнению с другими видами методологий или

более высокий уровень приема рукописей от редакторов. Действительно, такие статьи уникальны тем, что они обычно запрашиваются от редакторов, хотя неясно, влияет ли это на ход редакционной и экспертной оценки. Такое резкое возрастание является важным, поскольку статьи от редакторов чаще предлагают новые точки зрения или обобщение последних результатов, но не предлагают новых данных.

Это может быть связано с тем, что такие статьи помогают в интерпретации и контекстуализации сложных эмпирических данных, в то же время увеличивая цитируемость статей, включенных в журнал (но не импакт-фактор, который основан на цитируемости за последние 2 года), так как статьи от редакторов обычно связаны с публикациями в том же издании журнала.

В заключение, эти данные свидетельствуют об очевидном перекосе психиатрических журналов с высоким импакт-фактором в сторону публикации статей о коморбидных состояниях, аффективных и психотических расстройствах наряду со статьями от редакторов. Эти тенденции важны, поскольку они связаны с распространением и высоким уровнем использования психиатрических исследований, так как возможные систематические ошибки могут нивелировать достижения в исследованиях, связанных с менее распространенными психопатологиями.

Наши результаты говорят о том, что тенденции в психиатрических журналах с высоким импакт-фактором могут быть сопоставимы с трендами в финансировании психиатрических исследований. Это согласуется с представлением о том, что финансирование университетских исследований, как представляется, может быть связано с авторитетом научных сотрудников в журналах с высоким импакт-фактором³. Вероятное обратное влияние между более низким финансированием университетских исследований и более низкой вероятностью высоко цитируемых публикаций может стать дополнительным препятствием для новых исследований психопатологий, которые привлекают меньше внешнего финансирования, что может в конечном счете привести к замедленному улучшению для пациентов.

Stuart B. Murray¹, Eva Pila², Jonathan M. Mond³, Deborah Mitchison⁴, Emily Nauman⁵, Scott Griffiths⁶

¹Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, CA, USA; ²Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ³Center for Rural Health, University of Tasmania, Launceston, TAS, Australia; ⁴Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; ⁵PGSP-Stanford Psy.D. Consortium, Palo Alto University, Palo Alto, CA, USA; ⁶School of Psychology, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)
Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)
(World Psychiatry 2018;17(3):368-370)

Библиография

1. Callahan M, Wears RL, Weber E. JAMA 2002;287:2847-50.
2. MacMaster FP, Swansburg R, Rittenbach K. Acad Psychiatry 2017;41:452-4.
3. Saraykar S, Saleh S, Selek S. Acad Psychiatry 2017;41:455-9.
4. Thornley B, Adams C. BMJ 1998;317:1181.
5. Patel V, Sumathipala A. Br J Psychiatry 2001;178:406-9.
6. Insel TR. The anatomy of NIMH funding. <https://www.nimh.nih.gov/funding/funding-strategy-for-research-grants/the-anatomy-of-nimh-funding.shtml>
7. Insel TR, Cuthbert BN. Science 2015;348:499-500.
8. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Lancet 2013;382:1575-86.

DOI:10.1002/wps.20573

Инициативы в области психического здоровья на рабочем месте: модели, методы и результаты работы Комиссии по психическому здоровью Канады

Вопросы, связанные с психическим здоровьем на рабочем месте, стали вызывать большой интерес, отчасти из-за признания того, что психическое здоровье работников влияет на производительность труда, но также и потому, что некоторые рабочие места имеют в своей структуре стрессовые факторы, которые могут повышать риск проблем с психическим здоровьем. Например, полиции, пожарной и аварийно-спасательной службам свойственны проблемы в сфере психического здоровья, которые обуславливают необходимость укрепления здоровья на рабочем месте.

В дополнение к гуманным мотивам поддержки оптимального психического здоровья работников, существует еще и финансовый аргумент в пользу решения проблем психического здоровья на рабочем месте. С помощью построения экономической модели было установлено, что комплексная программа скрининга на депрессии окупалась примерно в соотношении 4:1 лишь на основе оценок наличия и отсутствия служащих на рабочем месте¹.

Если также рассматривать вопросы, связанные с потерей производительности труда, повышением уровня инвалидности и косвенных издержек, связанных с наймом и обучением замещающих сотрудников, работодателям настоятельно рекомендуется содействовать оптимальному психическому здоровью – что означает создание структур и культурной среды, которые поддерживают психическое здоровье на рабочем месте.

Мы рассмотрели вопросы, связанные с психическим здоровьем на рабочем месте, через инициативу «Откровение» Комиссии по психическому здоровью Канады (the Opening Minds initiative of the Mental Health Commission of Canada). Эта инициатива признает, что структура рабочих мест может увеличить вероятность проблем с психическим здоровьем и что готовность руководителей рабочих мест выявлять и говорить об этих вопросах влияет на состояние психического здоровья. Например, негативное отношение к выявлению и лечению проблем психического здоровья или прямая стигматизация и дискриминация со стороны руководителей или сотрудников могут создать существенные препятствия к самопомощи и уменьшить вероятность того, что работник будет обращаться за помощью, связанной с вопросами психического здоровья².

Совместно с инициативой «Откровение» мы подготовили обзоры деятельности по борьбе со стигматизацией на рабочем месте^{3,4} и организационным факторам, которые способствуют и препятствуют психическому здоровью и доступу к специализированным службам⁵. Мы модифицировали и последовательно оценили более двадцати четырех реализаций двух программ, направленных на прямое решение проблемы стигматизации, поощрение открытого диалога и развитие психологической устойчивости сотрудников на рабочем месте⁶. Мы также провели качественные исследования того, как нарушения психического здоровья переживаются и решаются на рабочем месте и какими перспективами обладают работники в отношении соответствующих учебных программ. Мы верим, что эти проекты будут способствовать более узконаправленному, сострадательному и доказательному подходу к психическим заболеваниям на рабочем месте и позволят как способствовать психическому здоровью, так и распознавать и решать проблемы

психического здоровья в случае их возникновения на рабочем месте⁷.

Двумя программами, которые мы разработали, являются «Путь к сознательной готовности для сотрудников аварийной службы» (Road to Mental Readiness for First Responders – R2MR) и «Рабочее сознание» (The Working Mind – TWM).

R2MR – это адаптация программы, которая была создана Министерством национальной обороны Канады для военнослужащих. Примечательной особенностью данной программы является использование континуальной модели психического здоровья, которая позволяет участникам осмысливать их психическое здоровье не в патологическом ключе, а по шкале, которая варьирует от нормального функционирования (представлено как зеленый цвет), через различные степени увеличения дистресса и поведенческих индикаторов, кодируемых желтым, оранжевым и красным цветами соответственно. Программа также использует четыре копинг-стратегии, адаптированные из когнитивно-поведенческой терапии, для поддержания и восстановления, по мере необходимости, психического здоровья.

Наша адаптация программы R2MR для сотрудников аварийных служб включала в себя расширение возможностей для дискуссии о стигматизации и дискриминации, связанных с психическими заболеваниями на рабочем месте. Мы адаптировали континуальную модель психического здоровья и копинг-стратегии, которые способствуют усилению психологической устойчивости, для соответствующего контекста. Мы также использовали данные научно-исследовательской литературы, свидетельствующие о том, что обучение на основе контактов является успешной стратегией распространения информации, касающейся здоровья. Обучение на основе контактов включает в себя использование видеоматериалов представителей сотрудников аварийных служб, которые пережили и преодолели проблемы с психическим здоровьем, а также привлечение подготовленных сослуживцев для донесения программы до своих коллег.

Эта адаптированная R2MR программа была опробована на примерно 75 тыс. участниках в Канаде. Мы последовательно оценили программу, используя методологию открытого исследования, с предварительным и итоговым тестированием и 3-месячным периодом последующего наблюдения за первично измеряемыми показателями, связанными со стигматизацией и устойчивостью психического здоровья. Среди 16 мест и множества типов сотрудников аварийных служб ($n=4649$) мы наблюдали средний размер эффекта 0,26 (размах колебаний – 0,12–0,45) для снижения стигматизации, и 0,32 (размах колебаний – 0,20–0,49) для повышения психологической устойчивости на основе ее собственной оценки участниками.

TWM является дальнейшей адаптацией программы R2MR, но применительно к условиям различных рабочих мест. Она включает в себя видео и другие учебные материалы, которые согласуются с конкретными условиями. Программа была опробована на приблизительно 25 тыс. канадцев. Наши оценки исходов в восьми различных условиях ($n=1155$) выявили средний размер эффекта 0,38 (размах колебаний – 0,15–0,51) для снижения стигматизации и 0,50 (размах колебаний – 0,41–0,65) для повышения психологической устойчивости.

Качественные результаты по обеим программам предполагают, что участники обращаются за помощью раньше и поддерживают других в решении обратиться за помощью. Существуют версии TWM и R2MR для рядовых сотрудников и руководителей. Версия для руководителей включает в себя дополнительный модуль решения вопросов, касающихся обязанностей работодателя (например, условия рабочих мест), развития и поддержания психического здоровья на рабочем месте.

Основываясь на успехе этих программ, разрабатываются и оцениваются другие варианты. Например, «Проницательный Ум» (The Inquiring Mind) – это адаптация для учащихся высшей школы, и сейчас проводится ее оценка. В настоящее время изучаются мотивационные интернет-сессии в качестве средства содействия постоянному использованию знаний и навыков программы. Семейный пакет (family package) был создан для оказания помощи членам семьи сотрудников аварийных служб, которые участвовали в программе R2MR, чтобы обеспечить понимание результатов данной программы. В настоящее время мы имеем как продолжающееся рандомизированное исследование TWM, так и предполагаемую рентабельность от инвестиционного исследования программы R2MR.

Несмотря на проделанную на сегодняшний день работу, остается еще многое узнать об этих видах программ и их последствиях. Заинтересованные читатели могут узнать больше, обратившись в Комиссию по психическому здоровью Канады по адресу: mpietrus@mentalhealthcommission.ca

Keith S. Dobson¹, Andrew Szeto¹, Stephanie Knaak^{1,2}, Terry Krupa³, Bonnie Kirsh⁴, Dorothy Luong⁵, Robyn McLean⁶, Micheal Pietrus²

¹University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ²Mental Health Commission of Canada, Ottawa, ON, Canada; ³Queen's University, Kingston, ON, Canada; ⁴University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Toronto Rehabilitation Research Institute, Toronto, ON, Canada; ⁶Tapestry Evaluation, Canada

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2018;17(3):370-371)

Библиография

1. McDaid D, King D, Parsonage M. In: Knapp M, McDaid D, Parsonage M (eds). Mental health promotion and prevention: the economic case. London: Department of Health, 2011:20-1.
2. Thorpe K, Chénier L. Building mentally healthy workplaces: perspectives of Canadian workers and front-line managers. Ottawa: Conference Board of Canada, 2011.
3. Szeto ACH, Dobson KS. Appl Preventive Psychol 2010;14:41-56.
4. Hanisch S, Twomey C, Szeto ACH et al. BMC Psychiatry 2016;16:1.
5. Krupa T, Kirsh B, Cockburn L et al. Work 2009;33:413-25.
6. Leppin AL, Bora PR, Tilburt JC et al. PLoS One 2014;9:e111420.
7. Kirsh B, Krupa T, Luong D. Work (in press).

DOI:10.1002/wps.20574

Личностные черты и риск смертности от суицида: результаты мультикогортного исследования общей популяции

Суицид является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Хотя считается, что намного больше смертей в год наступает от хронических заболеваний, чем в результате самоубийств (800 тыс.), оценки предполагают, что на каждый завершённый суицид приходится дополнительные 30–40 суицидальных попыток. Это составляет более 20 млн суицидальных попыток во всем мире каждый год¹.

В то время как нарушения психического здоровья², низкие когнитивные способности³, социальная изоляция⁴ и социально-экономическое неблагополучие⁵ связаны с риском самоубийства, прогностическая роль других психологических характеристик, таких как тип личности, является неопределенной. Существуют косвенные доказательства того, что определенные типы личности предрасполагают к возникновению самоубийств. Обсервационные исследования, например, свидетельствуют о том, что низкая экстраверсия, высокий нейротизм и низкая сознательность связаны с увеличением распространенности депрессивных симптомов⁶, которые являются определяющими факторами в развитии суицида². Более низкая осознанность также связана с повышенным риском злоупотребления алкоголем⁷, что является еще одним фактором риска суицида⁸.

Мы впервые одновременно сопоставили пять основных компонентов личности: экстраверсия (extraversion), нейротизм (neuroticism), доброжелательность (agreeableness), сознательность (conscientiousness) и открытость опыту (openness to experience) – со смертностью в результате самоубийств путем сопоставления данных из семи крупных когортных исследований.

Мы объединили индивидуальные необработанные («сырые») данные участников, включающие информацию о личности, основных показателях и смертности от самоубийств, полученные в пяти когортных исследованиях: Опрос по здоровью и образу жизни в Великобритании (the UK Health and Lifestyle Survey – HALS), опрос по оригинальной Национальной программе проверки здоровья и питания в США (US National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES 1), Американское исследование здравоохранения применительно к пенсионерам (the US Health and Retirement Study – HRS), Висконсинское продольное исследование выпускников (the Wisconsin Longitudinal Study Graduate Sample – WLSGS) и Висконсинское продольное исследование братьев и сестер (сиблингов) (Wisconsin Longitudinal Study Sibling Sample – WLSSS). Мы также включили результаты из удаленных, проведенных на заказ анализов двух дальнейших исследований: Британского Биобанка (the UK Biobank – UKBB) и когортного исследования Мияги (the Miyagi Cohort Study – MCS). Резюме исследований доступны по запросу.

Личность оценивалась с помощью ряда опросников. В HALS (экстраверсия, нейротизм), NHANES 1 (экстраверсия, нейротизм, открытость), UKBB (нейротизм) и MCS (экстраверсия, нейротизм) были исследованы определенные личностные характеристики, в то время как в HRS, WLSG и WLSSS были оценены все черты «большой пятёрки» (экстраверсия, нейротизм, доброжелательность, сознательность и открытость опыту).

Показатели образования (начальное, среднее, высшее), курения (курящий, бросивший / не куривший), употребле-

ния алкоголя (легкое, тяжелое) и семейного положения (замужем / в гражданском браке, другое) были предоставлены участниками на основании стандартных анкет.

Во всех исследованиях смерть была установлена на основании записей о смертности; самоубийство выявлялось любым упоминанием о следующих событиях: суицид и умышленное самоотравление твердыми или жидкими веществами (E950–E959) и самоповреждение, когда было неизвестно, случайный или преднамеренный характер оно имело (E980–E989) согласно МКБ-9; и терроризм (U03.1 и U03.9), преднамеренное самоповреждение (X60–X84), событие неопределенного намерения (Y10–Y34), последствия преднамеренного самоповреждения, умышленного нанесения телесных повреждений и событий неопределенного намерения (Y87) и последствия не уточненных внешних причин (Y89.9) в соответствии с МКБ-10.

В результате средней продолжительности наблюдения за смертностью в течение 8,1 года в общей сложности 464 251 участника (3 782 553 человеко-лет) было выявлено 270 смертей от самоубийства. В пяти исследованиях, индивидуальные данные участников которых у нас были, каждый из наших показателей был связан с завершённым суицидом в ожидаемом направлении, хотя статистическая значимость на общепринятых уровнях не всегда была очевидной: возраст (увеличение за десятилетие: отношение рисков, ОР=1,51; 95% ДИ 1,19–1,92), пол (женский против мужского: ОР=0,37; 95% ДИ 0,21–0,66), образование (начальное против среднего/высшего: ОР=2,40; 95% ДИ 1,26–4,54), курение (курящие против бросивших/не куривших: ОР=1,89; 95% ДИ 0,97–3,67), употребление алкоголя (тяжелое против легкого: ОР=1,64; 95% ДИ 0,36–7,44) и семейное положение (в браке / гражданском браке против отсутствия семьи: ОР=0,59; 95% ДИ 0,32–1,06).

В основных анализах, в которых предметом интереса были пять типов личности, корректировка по этим показателям дала результаты, аналогичные полученным после контроля только по возрасту и полу; поэтому мы представляем только скорректированные ОР. Каждое увеличение баллов нейротизма на одно стандартное отклонение (СО) было связано с 1,3-кратным увеличением риска суицида (ОР=1,33; 95% ДИ 1,18–1,50), в то время как увеличение баллов доброжелательности на одно СО было ассоциировано с его снижением (ОР=0,71; 95% ДИ 0,53–0,97). После удаления данных УКВВ (129 самоубийств), чтобы проверить, не были ли искажены результаты крупнейшим исследованием, мы обнаружили, что риск, связанный с более высоким нейротизмом, существенно не изменился (ОР=1,31; 95% ДИ 1,11–1,55). Мы не нашли никаких доказательств того, что экстраверсия (ОР=0,99; 95% ДИ 0,84–1,17), сознательность (ОР=0,98; 95% ДИ 0,69–1,39) или открытость опыту (ОР=0,94; 95% ДИ 0,69–1,29) были связаны с уровнем самоубийств в любом из наших анализов.

Каждый тип личности был только слабо связан с социально-экономическим статусом и поведением в отношении здоровья и, как следствие, учет этих факторов не оказал существенного влияния на отношение личность–самоубийство. Этот факт подразумевает другие объяснения связи между нейротизмом и доброжелательностью, с одной стороны, и смертностью от самоубийств – с другой.

Представляется вероятным, что люди, склонные к согласию и меньшему нейротизму, имеют более расширенную или более эффективную социальную сеть в сравнении с людьми с менее благоприятными баллами по этим признакам. Социальная поддержка, наиболее часто оцениваемая по семейному положению, связана с более низким риском

суицида⁹. Хотя связь между доброжелательностью и нейротизмом с суицидом оставалась надежной при корректировке на семейное положение, мы не измеряли другие потенциально важные характеристики социальной интеграции – размер социальной сети, посещение религиозных служб, – которые, как известно, также участвуют в предсказании вероятности суицида⁹.

В заключение, характеристики эмпатии и сотрудничества, которые являются синонимами доброжелательности, как представляется, связаны с более низкими уровнями самоубийств, в то время как люди с тенденцией к импульсивности и враждебности, характерными для личности с невротическими чертами, имеют более высокий риск. Наше наблюдение, что стандартные демографические факторы риска (пол, образование, семейное положение) были связаны с риском самоубийства в ожидаемом направлении, дает нам определенную степень уверенности в этих новых результатах относительно личности. Наши результаты показывают, что при профилактике самоубийств следует обращать внимание на некоторые особенности личности.

G. David Batty¹, Catharine R. Gale², Fumiya Tanji³, David Gunnell⁴, Mika Kivimäki¹, Ichiro Tsuji³, Markus Jokela⁵

¹Department of Epidemiology and Public Health, University College, London, UK;

²MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK;

³Division of Epidemiology, Tohoku University School of Public Health, Sendai, Japan;

⁴School of Social and Community Medicine, University of Bristol, Bristol, UK;

⁵Department of Psychology and Logopedics, University of Helsinki, Helsinki, Finland

G.D. Batty частично поддерживается Британским Советом медицинских исследований [UK Medical Research Council (MR/P023444/1)] и Национальным институтом США по проблемам старения [US National Institute on Aging (1R56AG052519-01; 1R01 AG052519-01A1)], M. Kivimäki – Советом медицинских исследований Великобритании (UK Medical Research Council), NordForsk (программа исследований Северных стран по вопросам здравоохранения и социального обеспечения – the Nordic Research Programme on Health and Welfare) и Академией Финляндии [Academy of Finland (311472)]; а F. Tanji и I. Tsuji – Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии [Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H29-Junkankitou-Ippan-003)]. Часть этого исследования была проведена с использованием Ресурса Биобанка Великобритании [UK Biobank Resource (application no. 10279)].

Перевод: Шуенков Д.А. (Иваново)

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

(World Psychiatry 2018;17(3):371-372)

Библиография

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Bell S, Russ TC, Kivimaki M et al. JAMA Psychiatry 2015;72:1254-6.
3. Batty GD, Whitley E, Deary IJ et al. BMJ 2010;340:c2506.
4. Tsai AC, Lucas M, Kawachi I. JAMA Psychiatry 2015;72:987-93.
5. Li Z, Page A, Martin G et al. Soc Sci Med 2011;72:608-16.
6. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Raback L et al. Depress Anxiety 2015;32:461-70.
7. Hakulinen C, Elovainio M, Batty GD et al. Drug Alcohol Depend 2015;151:110-4.
8. Jee SH, Kivimaki M, Kang HC et al. Eur Heart J 2011;32:2773-80.
9. Batty GD, Kivimaki M, Bell S et al. Transl Psychiatry 2018;8:22.

DOI:10.1002/wps.20575

Укрепление научной основы Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА)

Согласно уставу ВПА, приоритетными направлениями работы Научных секций являются сбор, анализ, презентация и распространение информации, относящейся к службе, исследовательская и образовательная деятельность в различных областях психиатрии и психического здоровья, а также продвижение научных знаний в этих областях».

Может показаться, что это грандиозные и слишком амбициозные цели, однако Научные секции обозначены как научная основа ВПА и, соответственно, прямо предназначены для того, чтобы обеспечивать весомость и фундаментальность психиатрии как области знаний, касающихся разнообразных заболеваний, встречающихся у 40% населения. Обозначенная гетерогенность заболеваний стала одной из причин увеличения количества Научных секций до 72.

Принимая во внимание важность работы Научных секций для ВПА, деятельность секретариата подразумевает значительный круг обязанностей и вдумчивое осмысление дальнейшего развития секций, в том числе учитывая необходимость мотивации сотрудников. В тесном сотрудничестве с президентом и другими членами Исполнительного комитета ВПА, я хочу посвятить следующие шесть лет достижению следующих конкретных целей:

- *Улучшение и модернизация коммуникативного функционала Научных секций, расширение содействия при проведении исследований и публикации результатов.* На базе Научных секций, в сотрудничестве с ассоциациями ВПА, я планирую расширить инфраструктуру для проведения мозговых штурмов по исследовательским идеям, ускоренный обмен исследовательскими предложениями, получения комментариев, совместных публикаций и т. д. По согласованию с Секретариатом^{1,2}, это становится возможным благодаря внедрению передовых цифровых технологий, конференц-связи и социальным сетям. Указанная инфраструктура будет использоваться для создания базы данных конкретных участников (или так называемых текущих запросов, requests for applications – RFAs) в разных странах, имеющих возможностей администрации, условий и характера возможного финансирования выполнения работ по текущим запросам ВПА. Акцент этой работы будет делаться на международное сотрудничество. Кроме того, будет всячески поощряться проведение исследовательских проектов, которые соот-

ветствуют Плану действий ВПА³ и/или инициативе the citiesRISE⁴, партнером которой является ВПА. В идеале это может быть простимулировано через программу предоставления финансирования ВПА на основе согласованной схемы финансирования.

- *Продолжать и расширять межсекторальную деятельность ВПА. За прошедшую декаду ВПА активизировала усилия в содействии межсекторальной деятельности на разных уровнях^{5,6}.* Работа варьировала от организации межсекторальных симпозиумов или семинаров на совещаниях ВПА, например совместного заседания Секций по эпидемиологии и общественному здравоохранению, или встрече по теме Генетики в психиатрии, прошедшей в Мюнхене в 2016 г. В идеале межсекторальная деятельность подразумевает кросс-региональный подход.

- *Использовать опыт секций и ресурсов в дальнейшей деятельности ВПА для профессионального роста молодых психиатров.* Вложение в развитие молодых – это инвестиции в будущее ВПА и психиатрии в целом. Вот почему ВПА, совместно с Советом ВПА, создала школу молодых психиатров (ЕСР), с объединением навыков успешной карьеры⁷. Я буду плотно работать в этом разделе, чтобы убедиться, что молодые врачи и исследователи в достаточной мере осведомлены о работе Научных секций. Используя созданную в настоящее время ИТ-инфраструктуру, мы изучим возможность создания базы наставников. В рамках программы ЕСР на совещаниях ВПА я предлагаю проводить тренинги по принципу «строгой научной критики», суть которых заключается в том, что кто-то из молодых ученых будет представлять на суд аудитории 5-минутный доклад о планируемой или проводимой работе. На этих тренингах будут присутствовать опытные исследователи ВПА – представители Исполнительного комитета, Правления, Совета и секций, чтобы комментировать и давать советы.

- *Продвигать идеи гендерного равенства и активности на всех уровнях Научных секций.* Вместе с Исполнительным комитетом и Секретариатом я буду внедрять и продвигать идеи гендерного равенства во всех секциях, в частности, в отношении членов комитетов и должностных лиц.

- *Обеспечивать развитие равноправных международных исследовательских сетей для содействия в работе и обеспечения доступа к знаниям, ресур-*

сам и стратегиям для успешных публикаций. Базируясь на вышеупомянутых ресурсах и стратегиях, работа Научной секции будет создавать эффективные и долговременные сети, охватывающие весь мир. Это может привести к созданию мощных ассоциаций, занимающихся важными исследовательскими вопросами и выступающих в качестве катализатора для начинающих карьеру клиницистов и ученых.

- *Обеспечивать связь с организациями, представляющими интересы пациентов и их близких.* Для того чтобы действительно изменить в лучшую сторону жизнь миллионов людей в всем мире, ВПА нужно сплотить исследователей/клиницистов, пациентов и членов семей и лиц, осуществляющих уход⁸. Научные секции идеально подходят для инициации такого «триалога»⁹, концентрируя внимание на специфических темах, имеющих практическую важность для пациентов, в то же время обеспечивая связь с исследовательским миром.

Эти планы будут скоординированы с планами и рабочими программами новых Секретариатов Секций образования и научных публикаций, а также с обновленным составом Научного комитета. Их осуществление и интеграция в План работы ВПА в настоящее время обсуждаются на уровне Исполнительного комитета и Совета ВПА.

Я как секретарь по работе с Научными секциями приветствую любые предложения по будущему улучшению заметности секций и укреплению научной основы ВПА.

Thomas G. Schulze

Секретарь по работе с Научными секциями ВПА

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Библиография

1. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2017;16:114.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2017;16:330-1.
3. Herrman H. World Psychiatry 2017;16:329-30.
4. Herrman H. World Psychiatry 2018;17:236-7.
5. Javed A. World Psychiatry 2016;15:191-2.
6. Javed A. World Psychiatry 2017;16:222.
7. Fiorillo A, Brambhatt P, Elkholy H et al. World Psychiatry 2011;10:159.
8. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. World Psychiatry 2011;10:229-36.
9. Amering M, Mikus M, Steffen S. Int Rev Psychiatry 2012;24:11-8.

DOI:10.1002/wps.20582

План работы секретаря ВПА по образованию

Основная идея ВПА – защита «мира, в котором люди живут в условиях, способствующих психическому здоровью, и имеют доступ к услугам и здравоохранению в области психического здоровья, которые соответствуют профессиональным и этическим стандартам, объединяют принципы общественного здравоохранения и уважают права человека».

Для достижения цели обеспечения равного доступа к психиатрической помощи людям в разных частях мира необходимо в первую очередь обеспечить качественное обучение для профессионалов, заботящихся о людях с психическими проблемами. Обеспечение устойчивых изменений в службах охраны психического здоровья также требует совместных партнерских отношений с пользователями услуг, лицами, осуществляющими уход, и другими заинтересованными сторонами общества^{1,2}.

Поэтому мое видение образования ВПА – «Образование для всех: независимо от того, кто вы, где вы и как вам живется, со стратегическим намерением улучшить психическое здоровье всех людей во всем мире».

Специалисты и лица, осуществляющие уход, а также широкая общественность должны иметь доступ к информации о психическом здоровье, основанной на доказательствах. При содействии обществ-членов и молодых психиатров веб-сайт ВПА предоставит гиперссылки на веб-сайты с высококачественной информацией о психическом здоровье³. На сегодняшний день мы идентифицировали веб-сайты с этой информацией на нескольких языках, включая английский, испанский, португальский, китайский, арабский, хинди и урду.

Другая инициатива заключается в создании рабочей группы для подготовки простого руководства для обществ-членов и заинтересованных лиц с целью стандартизации перевода важных документов ВПА на основные языки.

Связанный с этим проект состоит в том, чтобы составить список рекомендуемых, основанных на фактических данных приложений, посвященных психическому здоровью, для мобильных устройств при поддержке Секции электронного психического здоровья и других соответствующих научных подразделений ВПА. Кроме того, будущие встречи ВПА будут включать в себя бесплатные общедоступные форумы для пользователей услуг, лиц, осуществляющих уход, и представителей сообществ по темам, актуальным для стран, в которых пройдут встречи.

В 2017 г. было проведено глобальное исследование положений о профессиональной подготовке с участием сообществ членов ВПА. Опрос показал, что 30% стран-респондентов предоставляют менее 36 мес психиатрической подготовки. На веб-сайте ВПА была разработана и выпущена основа для обуче-

ния психиатров⁵. Следующий шаг – помочь этим странам улучшить их профессиональную подготовку и образование с помощью различных образовательных инициатив. Учитывая, что многие психиатры с ограниченной подготовкой работают в странах с низким и средним уровнем дохода (low- and middle-income countries – LMIC), онлайн-программа психиатрического образования станет важным образовательным инструментом⁶.

ВПА недавно сотрудничала с Мельбурнским университетом для разработки полностью дистанционной онлайн-дипломной программы по международной психиатрии⁷. Программа направлена на повышение знаний и навыков в области психиатрии и оценки риска, необходимой психофармакологии, базовой психотерапии и социальной и культурной психиатрии. Сейчас ищутся потенциальные спонсоры для предоставления стипендий для участников, особенно членов организации с менее чем 36 месяцами психиатрической подготовки. Сотрудничество с другими региональными психиатрическими ассоциациями также способствует продвижению этой онлайн-программы.

Помимо онлайн-обучения, очное образование остается важным способом обучения. В настоящее время в сотрудничестве с крупными национальными психиатрическими ассоциациями разрабатывается сеть психиатров-волонтеров с различным опытом. ВПА будет служить платформой для координации непрерывного обучения и супервизии с привлеченными экспертами по определенным первостепенным задачам в странах-участницах, а также будет искать потенциальных спонсоров для поддержки поездок и расходов на проживание для приглашенных ученых. Установлено, что такие стипендии для путешествий ценны и для других медицинских специальностей⁸. Эта программа сейчас разрабатывается в Азии в сотрудничестве с Азиатской федерацией психиатрических ассоциаций (Asian Federation of Psychiatric Associations – AFPA).

Помимо поддержки психиатров, которые прошли психиатрическую подготовку, ВПА преисполнена решимости поддерживать и развивать талантливых молодых специалистов для сферы психического здравоохранения. В сотрудничестве с Международной федерацией студентов-медиков был завершен глобальный обзор психиатрической учебной программы по базовому медицинскому образованию. Результаты опроса будут информировать ВПА о том, как учебная психиатрическая программа может быть обогащена медицинским образованием⁹.

ВПА также признает молодых психиатров нашим следующим поколением и помощниками в содействии улучшению глобального ментального здоровья.

Поэтому каждая рабочая группа по образованию будет включать по крайней мере одного молодого психиатра, участвующего в качестве постоянного члена. Помимо того что в этих рабочих группах их голоса и идеи будут услышаны, молодые психиатры смогут также получить ценный опыт, изучая стили лидерства старших членов. И последнее, но не менее важное: будущие конгрессы ВПА помогут выявить возможные способы поддержки студентов-медиков и психиатров, находящихся в начале карьеры, в их участии в образовательных симпозиумах и академических обменах.

Также будут рассмотрены образовательные потребности других профессионалов, работающих в области психического здоровья. Вышеупомянутый онлайн-диплом ВПА также нацелен на врачей первичной медико-санитарной помощи, работающих с пациентами с проблемами психического здоровья. Для этой целевой группы потенциальных претендентов также будет подготовлен отдельный образовательный курс. Кроме того, совместная образовательная деятельность будет развернута совместно со Всемирной организацией семейных врачей (World Organization of Family Doctors – WONCA).

Учитывая высокую распространенность психических расстройств по всему миру и эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для лечения этих расстройств, медицинские работники, сталкивающиеся с пациентами с этими нарушениями в секторе первичной медико-санитарной помощи, должны владеть соответствующими базовыми навыками КПТ¹⁰.

Существующие основанные на фактических данных руководства по КПТ, предназначенные для специалистов в области здравоохранения, будут адаптированы по уровням клинического опыта и переведены на разные языки. КПТ-терапевты и супервизоры из соответствующих научных секций ВПА будут повторно задействованы для распространения этих навыков КПТ во время стипендиальных поездок на курсы LMIC и ВПА, организованные на встречах ВПА.

Roger Man Kin Ng

Секретарь ВПА по вопросам образования

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2017;16:329-30.
2. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. Lancet Psychiatry 2017;4:775-818.
3. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2017;16:114.
4. Ng RMK, Hermans M, Belfort E et al. Int Rev Psychiatry (in press).
5. Belfort E, Lopez-Ibor MI, Hermans M et al. WPA recommendations: principles and prior-

ities for a framework for training psychiatrists. www.wpanet.org
6. Saraceno B, van Ommeren M, Batniji R et al. Lancet 2007;370:1164-74.

7. Bhugra D. World Psychiatry 2017;16:221-2.
8. Nchinda T. Soc Sci Med 2002;54:1699-711.
9. Shields G, Ng RMK, Ventriglio A et al. World Psychiatry 2017;16:113-4.

10. Bower P, Gilbody S. BMJ 2005;330:839-42.
DOI:10.1002/wps.20576

План действий секретаря ВПА по публикациям

Исключительная ценность ВПА заключается в уникальной возможности аккумулировать разнообразие психиатрии не только в географическом и культурном, но и в теоретическом и практическом аспектах. В этом разнообразии и заключается богатство психиатрии, до тех пор пока они объединены под одним крылом, которым можно считать ВПА. Эта интегративная миссия особенно подчеркивается в плане действий ВПА на 2017–2020 гг¹.

В этой глобальной структуре публикации занимают место между наукой (познанием) и образованием (обучением), сохраняя при этом связь с доказательствами и основанной на оценке практике². Это является промежуточной стадией между получением знаний и результатом в виде образования. Главная цель публикаций – встроиться в глобальный процесс выполнения задач ВПА для принесения пользы психиатрии, психическому здоровью и ее пользователям или пациентам.

В общей перспективе, публикации имеют несколько специфических задач. Среди них – распространение знаний для развития психиатрической теории и практики и расширение обзора, а также финансирование и академическое признание психиатрии, ВПА и ее членов.

Мы считаем ключевым моментом необходимость учитывать недостаток ресурсов у стран с низким и средним уровнем доходов и эффект «стеклянного потолка», с которыми часто сталкиваются профессионалы в менее научно-привилегированном контексте, когда они хотят опубликоваться. Лингвистические, культурологические и образовательные причины являются несколькими из многих сложностей, но они далеки от того, чтобы быть единственными или самыми важными препятствиями, с которыми сталкиваются эти коллеги. Даже более важным является недостаток теоретической и практической стимуляции в менее научно-информированных и методологически разработанных контекстах.

Обращаясь к этой проблеме, важно улучшать повсеместно качество психиатрии. Для достижения этих целей мы должны помнить, что ВПА – научная организация, не похожая на остальные:

кроме распространения знаний и обучения на основах доказательной медицины, ВПА должна стремиться к росту своего престижа и научного признания, которые можно использовать для преодоления вышеописанных контекстуальных ограничений и продвигать продукцию, созданную в менее экономически благополучных областях мира.

Основой нашей работы в ВПА будет, с одной стороны, объединение передовых достижений в разных доменах, вовлеченных в психиатрию, с учетом огромной разницы в научном уровне разных доменов, и, с другой стороны, реалии психиатрической практики в разных контекстах, в которых психиатрия и психиатры борются за то, чтобы помочь пациентам, обращающимся к ним во время их практики, настолько эффективно, насколько это возможно.

Множество действий могут быть предложены для работы с публикациями для достижения этих потенциально противоречивых целей. Базирующийся на экстраординарном успехе ВПА официальный научный журнал *World Psychiatry – Всемирная психиатрия* (недавно достигший под руководством редактора М. Маг внушительного импакт-фактора, равного 30), наши проекты публикаций попробуют обновить попытки ВПА увеличить число, научное качество и распространение продуктов психиатрической науки и практики.

Для этого одной из наших целей будет заказ и поддержка для выпуска ВПА или спонсируемых ВПА книг на релевантные темы с привлечением признанных издателей и редакторов, усиливая продвижение этих продуктов через сайт ВПА и встречи членов ВПА.

Как международная организация, мы также приложим усилия к поддержке переводов *World Psychiatry* на разные языки (русский, французский, испанский, португальский, арабский, китайский). Такие же усилия будут приложены к выпуску переводов антологий важных классических работ, представляющих различные психиатрические традиции, подводя итоги успешной серии книг, которая была выпущена несколькими годами ранее.

В соответствии с заданным направлением деятельности предыдущего коми-

тета по научным публикациям под руководством М. Риб³⁻⁵, мы также разработаем максимально адекватную помощь членам сообществ для открытия ими национальных или региональных журналов с высоким индексом цитирования. С этой позиции мы посмотрим на адекватные пути обеспечения психиатров всемерной помощью и поддержкой для увеличения их способности публиковать научные труды на английском с помощью билингвальных онлайн-журналов (французско-английских, испано-английских, португало-английских), методологической и писательской помощью, онлайн-курсами на тему «как публиковаться в индексируемых журналах» и т. д.

Кроме научных качеств, эти продукты будут рассчитаны на освещение научных и практических тем, которые будут приносить пользу за счет мультифокального и сравнительного подходов в тесном взаимодействии со смежными дисциплинами. Прошлая продукция ВПА и обратная связь от членов сообществ будут вдохновлять нас на дальнейшую работу.

Во всех этих проектах широта охвата и разнообразие членов ВПА будет выглядеть как сильная сторона. В соответствии с планом действия, работа с публикациями будет использовать имеющееся разнообразие для достижения своих целей, связывая наши статьи с предложениями остальных членов Исполнительного комитета, в частности Научной секции в объединении с новым постоянным Комитетом по науке.

Michel Botbol

Секретарь ВПА по научным публикациям

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2017;16:329-30.
2. Fulford KWM. J Eval Clin Pract 2001;17:976-87.
3. Riba M. World Psychiatry 2016;15:88.
4. Riba M. World Psychiatry 2017;16:114-5.
5. Szabo C, Castaldelli-Maia JM, Chandra P et al. Global Psychiatry 2018;1:1-2.

DOI:10.1002/wps.20578

**Русская версия журнала ВПА
«Всемирная психиатрия» издается как приложение
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»
им. П.Б. Ганнушкина
(ISSN 2075–1761, Рег. номер ПИ №ФС 77-64502 от 31 декабря 2015 года)**

БЛАГОДАРНОСТЬ
**Перевод на русский язык, издание и распространение журнала
осуществлены благодаря поддержке
АО «Валента Фарм»**

