

# Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 20, Номер 3



Октябрь 2021

## ОТ РЕДАКТОРА

Социальноэкономические и социокультурные факторы, влияющие на доступ к психотерапии: пути развития  
Peter Fonagy, Patrick Luyten

316

Внимание к предпочтениям пациента при принятии решений в психиатрической помощи  
Joshua K. Swift, Rhett H. Mullins, Elizabeth A. Penix et al.

317

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Растущая область цифровой психиатрии: современные данные и будущее приложений, социальных сетей, чат-ботов и виртуальной реальности  
John Torous, Sandra Bucci, Imogen H. Bell et al.

319

Клиническая характеристика взрослых пациентов с тревогой и связанными расстройствами, направленная на персонализированное ведение  
Dan J. Stein, Michelle G. Craske, Barbara O. Rothbaum et al.

337

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Психиатрические симптомы и когнитивные нарушения при «постковидном синдроме»: актуальность иммунопсихиатрии  
Brenda W.J.H. Penninx

358

Как опыт глобального ответа на COVID-19 поможет ускорить инновации в психиатрических исследованиях  
John R. Geddes

359

Метапознание при психозе: новый путь к пониманию основных нарушений и методик лечения, ориентированных на восстановление (концепция recovery)  
Paul H. Lysaker, Ilanit Hasson-Ohayon

361

Развивающаяся нозология расстройств личности и ее клиническое значение  
Roger Mulder

362

## ФОРУМ – КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ «ТРЕТЬЕЙ ВОЛНЫ» КАК ШАГ К ТОЧНОСТИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Третья волна когнитивно-поведенческой терапии и возникновение процесс-ориентированного подхода в психиатрии  
Steven C. Hayes, Stefan G. Hofmann

364

## Комментарии

Вопрос преемственности: взгляд теории самоопределения на теории и практики «третьей волны»  
Richard M. Ryan

377

Изменения, отбор и сохранение: эволюция процесса перемен  
Steven D. Hollon

378

Процесс-ориентированный и принцип-ориентированный подходы в психотерапии молодежи  
John R. Weisz, Olivia M. Fitzpatrick, Katherine Ventura-Conerly et al.

380

Транс-теоретические клинические модели и внедрение детальной психиатрической помощи  
Wolfgang Lutz, Brian Schwartz

382

Так ли необходим процессуальный подход в психотерапии?  
Paul M.G. Emmelkamp

383

Вызовы для эволюции вмешательств, основанных на процессе  
Raimo Lappalainen

384

Эволюция когнитивно-поведенческой терапии и процесс-ориентированного подхода в контексте физического здоровья  
Lance M. McCracken

385

Грядущая революция в науке о психотерапевтических интервенциях: от стандартизированных протоколов к персонализированным процессам  
Joseph Ciarrochi

387

## ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Первичный выбор лечения при депрессии для достижения устойчивого ответа: систематический обзор и сетевой метаанализ  
Toshi A. Furukawa, Kiyomi Shinohara, Ethan Sahker et al.

389

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция для лечения никотиновой зависимости: ключевое многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование  
Abraham Zangen, Hagar Moshe, Diana Martinez et al.

398

Дофамин и глутамат у лиц с высоким риском развития психоза: метаанализ результатов нейровизуализационных исследований *in vivo* и сравнение их вариабельности с контрольной группой  
Robert A. McCutcheon, Kate Merritt, Oliver D. Howes

405

Негенетические факторы риска и протективные факторы при психических расстройствах: атлас, основанный на доказательных исследованиях  
Celso Arango, Elena Dragioti, Marco Solmi et al.

417

## ИДЕИ

Виктимизация людей с серьезными проблемами психического здоровья: необходимость повышения качества исследований, стратификации риска и профилактических мер  
Seena Fazel, Amir Sariaslan

440

Заявление о халатности в психиатрии: подходы к снижению риска  
Paul S. Appelbaum

441

Принципиальная разница между суицидальным мышлением и суицидальными попытками  
E. David Klonsky, Titania Dixon-Luinenburg, Alexis M. May et al.

443

Избыточное мышление: руминация и психопатология  
Thomas Ehring

444

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

446

## НОВОСТИ ВПА

455

### **Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА)**

ВПА является ассоциацией национальных психиатрических обществ, цель которой – повышение уровня знаний и навыков, необходимых для работы в области психического здоровья и лечения психически больных людей. В состав ВПА в настоящее время входит 140 обществ из 120 стран, более 250 000 психиатров.

Каждый год ВПА организует Всемирный психиатрический конгресс. Кроме того, организуются международные и региональные конгрессы и встречи, тематические конференции. ВПА состоит из 72 научных секций, целью которых являются распространение информации и развитие сотрудничества в специальных областях психиатрии. Было подготовлено несколько обучающих программ и выпущены серии книг. ВПА разработала этические руководства для психиатрической практики, включая Мадридскую декларацию (1996).

Более подробную информацию о ВПА можно найти на веб-сайте [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).

### **Исполнительный комитет ВПА**

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

*Избранный президент:* D. Wasserman (Швеция)

*Генеральный секретарь:* Р. Morozov (Россия)

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

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

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

*Секретарь по публикациям:* М. Botbol (Франция)

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

### **Секретариат ВПА**

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

Тел.: +41223055737; факс: +41223055735;

эл. почта: [wpasecretariat@wpanet.org](mailto:wpasecretariat@wpanet.org)

### **World Psychiatry**

World Psychiatry – официальный журнал Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА). В год выходит 3 выпуска этого журнала, он бесплатно высылается психиатрам, имена и адреса которых предоставляются национальными организациями и секциями ВПА.

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

1. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.
2. McRae TW. The impact of computers on accounting. London: Wiley, 1964.
3. Fraeijls de Veubeke B. Displacement and equilibrium models in the finite element method. In: Zienkiewicz OC, Hollister GS (eds). *Stress analysis*. London: Wiley, 1965:145-97.

Все публикации должны направляться в офис редактора.

**Редактор** – М. Мај (Италия).

**Редакционная коллегия** – А. Javed (Великобритания/Пакистан), D. Wasserman (Швеция), Р. Morozov (Россия), Р. Summergrad (США), Е. Pi (США), R. Ng (Гонконг–Китай), М. Botbol (Франция), T.G. Schulze (Германия).

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

**Офис редактора** – Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”, Largo Madonna delle Grazie, 80138 Naples, Italy. Phone: +390815666502; Fax: +390815666523; E-mail: [majmario@tin.it](mailto:majmario@tin.it)

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

**Перевод на русский язык выполнен при участии Совета молодых ученых Российского общества психиатров (председатель – к.м.н., С.С. Потанин, Москва, ответственный – к.м.н. Г.В. Рукавишников, Санкт-Петербург)**

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

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

## Социоэкономические и социокультурные факторы, влияющие на доступ к психотерапии: пути развития

Fonagy P, Luyten P. Socioeconomic and sociocultural factors affecting access to psychotherapies: the way forward. *World Psychiatry*. 2021;20(3):315-316. doi:10.1002/wps.20911

В разработке доказательных методов психотерапии для широкого спектра психических расстройств удалось достигнуть огромного прогресса<sup>1</sup>. Однако на доступ к данным методам могут влиять важные социоэкономические и социокультурные различия. У очень большой доли населения планеты нет возможности обратиться за психотерапией – и это бросает серьезный вызов будущему психиатрической помощи.

В настоящее время существуют как структурные, так и мировоззренческие барьеры, перекрывающие доступ к психотерапии. В случае структурных препятствий основную проблему можно обозначить как почти полное отсутствие доступа к доказательным методам психотерапии в государственных психиатрических клиниках многих стран, где эти услуги в основном оказывают психологи и психотерапевты, ведущие частную практику, что в свою очередь создает социоэкономический разрыв в доступе к ним. Ожидалось, что с появлением онлайн-доступа к психиатрической помощи получится восполнить часть подобных пробелов. Однако в исследованиях цифровых технологий в психиатрической помощи и эффективной работы электронного здравоохранения все еще недостаточно представлены группы, отстающие в цифровом и социокультурном плане, а также меньшинства. Действительно, для многих людей, особенно представителей малых этнических групп, языковые навыки и владение цифровыми продуктами, необходимые для использования благ электронного здравоохранения, остаются недоступны<sup>2</sup>.

Столь же важную, если не большую, роль играют мировоззренческие барьеры. В основном бытует мнение, что психотерапия – это нечто для богатых и высокообразованных лиц, поэтому к ней относятся с недоверием или считают ее недоступной. Более того, подготовка психотерапевтов зачастую весьма невысока, поэтому они не могут обработать высокий уровень потребностей, а этническое и культурное разнообразие специалистов в области психического здоровья редко отражает подобный разброс в популяции<sup>3</sup>. Эти проблемы усугубляются масштабной международной миграцией семей, которые сталкиваются с длительными психологическими последствиями перемещения, смены жилья и образа жизни, а также культуральных изменений. По данным Всемирного исследования психического здоровья, даже в западных странах нежелание обращаться за помощью с психиатрическими проблемами из-за недоверия к предлагаемому лечению представляет собой гораздо более мощный барьер, чем структурные препятствия для старта и продолжения терапии, и связано с 39-процентным показателем выбывания<sup>4</sup>.

Неявная система ценностей в основе научно обоснованных методов психотерапии плохо подходит для некоторых этнических и культуральных групп. Например, приоритет индивидуальности, заложенный в психотерапии, – это универсальная черта или особенность только западных культур? В клинических исследованиях самых распространенных психических расстройств неблагополучные с социально-экономической точки зрения люди встречаются нечасто. Наши знания об эффектах психотерапии во многом ограничены данными от испытуемых, входящих в так называемую WEIRD-группу (западных, образованных, промышленно развитых, обеспеченных и демократичных) – это 90% всех участников психологических исследований из стран, составляющих всего 12% населения планеты<sup>5</sup>. В этом отношении пандемия COVID-19 усилила основополагающее социальное

неравенство – например, новые платформы для дистанционной терапии часто недоступны тем, кто больше всего нуждается в психиатрической помощи.

Как можно облегчить доступ к психотерапии, особенно у неблагополучных с социально-экономической точки зрения людей и социокультурных меньшинств? Во-первых, арсенал психотерапевтической помощи необходимо расширить нестандартными поставщиками услуг и методами самопомощи. Одно из важных направлений – разработка программ на базе цифровых платформ, предназначенных для обучения терапевтов первичного звена в странах низкого и среднего уровня дохода. Благодаря таким программам можно расширить охват при помощи доверенных лиц и близких людей, их легко воспроизвести, и они позволяют вести прямое наблюдение для контроля качества и отчетности о результатах<sup>6</sup>.

Во-вторых, интервенции следует адаптировать под нужды конкретных популяций. Согласно исследованиям, вмешательства, скорректированные под культурные реалии меньшинств, обычно так же эффективны, как и среди популяций, для которых они были изначально разработаны и протестированы. Аналогичным образом на исходы благотворно влияло повышение мультикультурной компетентности психотерапевтов<sup>7</sup>. Такой подход предполагает, что неравенство обусловлено не действиями неблагополучной группы, а вытекает, скорее, из необоснованного психологического универсализма, то есть допущения, согласно которому в работу с «труднодоступными» слоями населения не нужно вносить никаких корректив.

В-третьих, в области психического здоровья следует активно заняться вопросами расового и другого неравенства. Например, факт эксплуатации в биографии определенных расовых групп неизбежно оставляет свой психологический след, а повсеместное распространение расизма во многих западных обществах порождает микротравмы, которые, если с ними не работать, ставят психотерапию в положение дисциплины, равнодушной к проблемам меньшинств. В соответствии с этими утверждениями в районах с высокой плотностью групп меньшинств чаще встречаются психиатрические проблемы и реже обращаются за помощью, но такая картина наблюдается только в сочетании с низкими уровнями социальной поддержки и сплоченности. Точно так же, с откладыванием психиатрического лечения связывают социальную депривацию и принадлежность к малым этническим группам, однако это не касается приверженности к лечению после его начала<sup>8</sup>.

Ранние неблагоприятные условия определяют трансдиагностический фенотип, ассоциированный с более ранним проявлением психиатрических нарушений и высоким спросом на терапевтические услуги, одновременно с более слабой реакцией на лечение и большим процентом выбывания<sup>9</sup>. Помимо профилактики ранних неблагоприятных событий, важным компонентом в борьбе с социальным неравенством в плане доступа к психиатрической помощи может стать укрепление социального капитала – то есть ресурсов, доступных из социальных отношений с акцентом на взаимность, доверие, сотрудничество и доброту. Люди с относительно крепким положением чаще сосредоточены на своей индивидуальности, а в маргинализированных группах с низким экономическим статусом больше тяготеют к своим сообществам. При отсутствии поддержки своего сообщества уязвимые слои населения

больше склонны к развитию психиатрических нарушений и в то же время с меньшей охотой обращаются за помощью.

Наконец, то, как СМИ рисуют пользы психотерапии при психических нарушениях, может сильно повлиять на спрос и, возможно, даже эффективность подобных вмешательств благодаря снижению стигматизации проблем психиатрического характера. Без направленной работы со стигмой и стыдом люди, чувствующие отчужденность из-за потребности в психиатрической помощи, по-прежнему не будут доверять тем, кого относят к привилегированной группе – а последние, в свою очередь, продолжают возлагать ответственность за отказ от помощи на тех, кто, казалось бы, не желает ее принимать.

Необходимо создать масштабную доверительную службу, которая будет оказывать эффективную психотерапевтическую помощь большому количеству нуждающихся в ней людей, используя данные, собранные за более 50 лет исследований. Для этого потребуется не только существенно изменить процесс подготовки персонала, но и повысить готовность специалистов в области психического здоровья погрузиться в проблемы групп меньшинств. Союзничество строится на долгосрочных обязательствах, а не только антикризисном управлении.

## Внимание к предпочтениям пациента при принятии решений в психиатрической помощи

Swift J, Mullins R, Penix E, Roth K, Trusty W. The importance of listening to patient preferences when making mental health care decisions. *World Psychiatry*. 2021;20(3):316-317. doi:10.1002/wps.20912

Учет предпочтений пациента при принятии решений о психиатрической помощи все чаще относят к необходимым элементам доказательной медицинской практики. Предпочтения пациентов включают конкретную деятельность, содержание лечения или его условия, которые они хотели бы видеть в рамках получаемого медицинского ухода<sup>1,2</sup>. Например, пациенты могут захотеть придерживаться медикаментозной или психотерапии, предпочесть один тип лекарств другому из-за побочных эффектов или выбрать желаемый метод психотерапии в зависимости от фокуса лечения (скажем, текущие когниции или межличностные конфликты прошлого). Или другой пример: у пациентов могут быть свои пожелания относительно опыта врача, его манеры держаться (юмор, личный пример) или демографических характеристик (возраст, пол, раса, национальность, сексуальная ориентация).

В пользу внимательного отношения к пожеланиям пациента в ходе принятия решений в области охраны психического здоровья есть два аргумента: в основе первого лежит этика, а второго – исходы.

Во-первых, учет предпочтений пациента соотносится с этическими принципами уважения его прав и достоинства<sup>3</sup>. Пациент, как сторона, на чью жизнь лечение воздействует сильнее всего, должен иметь возможность повлиять на то, как оно будет выглядеть. Однако важно отметить, что в то же время этические принципы обязывают врача убедиться в качестве оказываемого ухода. Таким образом, этическая практика подразумевает, что обе стороны, как врач, так и пациент, активно участвуют в лечебном процессе, где обсуждают и по максимуму учитывают предпочтения последнего.

Во-вторых, имеющиеся данные о клинических исходах подтверждают необходимость учета пожеланий пациентов<sup>2,4,5</sup>. Согласно исследованиям, пациенты с большей готовностью начинают и принимают лечение, которое соответствует их предпочтениям. Свидетельства тому можно найти в метаанализе, включающем данные 187 рандомизи-

Peter Fonagy<sup>1</sup>, Patrick Luyten<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University College London, London, UK;

<sup>2</sup>University of Leuven, Leuven, Belgium

Перевод: Василенко Е.Е. (г. Челябинск)

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

### Библиография

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Stone L, Waldron R. *Aust J Gen Pract* 2019;48:474-9.
3. Singla DR, Raviola G, Patel V. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
4. Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z et al. *Psychol Med* 2014;44:1303-17.
5. Henrich J. *The WEIRD people in the world: how the West became psychologically peculiar and particularly prosperous*. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2020.
6. Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A et al. *World Psychiatry* 2020;19:115-6.
7. Soto A, Smith TB, Griner D et al. *J Clin Psychol* 2018;74:1907-23.
8. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
9. Teicher MH, Samson JA. *Am J Psychiatry* 2013;170:1114-33. DOI:10.1002/wps.20911

рованных клинических исследований, где медикаментозные стратегии лечения сравнивали с психотерапевтическими<sup>4</sup>. Даже если участники этих испытаний соглашались на рандомизацию по интервенциям, 8,2% выбывали, узнав о своем зачислении, и в медикаментозных интервенциях частота выбывания была в 1,76 раза выше, чем в психотерапевтических. Предположительно, во многих таких случаях назначенное вмешательство не соответствовало предпочтениям пациентов. В другом метаанализе 32 исследований, где напрямую проверяли эффект пожеланий пациентов в клинической практике, определили, что при учете предпочтений пациентов они охотнее приступали к лечению, хотя лечебные исходы улучшились незначительно<sup>5</sup>.

Относительно недавно мы выполнили метаанализ, чтобы оценить эффект предпочтений в психо- и фармакотерапии психических и поведенческих нарушений<sup>2</sup>. В него мы включили информацию из 53 исследований, в которых участвовали более 16 000 пациентов. Мы обнаружили, что пациенты, предпочтения которых влияли на выбор терапии, почти в два раза чаще (отношение шансов, OR=1,79) полностью проходили курс лечения по сравнению с пациентами, чье мнение не учитывалось. Кроме того, учет предпочтений был связан с более оптимистичными лечебными исходами ( $d=0,28$ ). Эффекты, оказываемые учетом предпочтений, были последовательны независимо от того, какой выбор нужно было сделать: между двумя формами психотерапии или между психо- и фармакотерапией. Более того, такой эффект оставался последовательным независимо от типов пожеланий (относительно лечения, деятельности или специалиста) и демографических особенностей пациента.

В совокупности эти исследования позволяют предположить, что внимание к предпочтениям пациента связано с улучшениями, касающимися как начала лечения, так и его исхода.

Есть несколько возможных причин, объясняющих положительное влияние учета предпочтений в психиатрической

помощи. Во-первых, пациенты часто неплохо разбираются в том, какое лечение подойдет им лучше всего. В частности, они знают, какие варианты уже пробовали, что им обычно помогает или не помогает и что они хотели бы попробовать. Даже самое эффективное лечение будет обречено на провал, если пациент не хочет им заниматься.

Во-вторых, возможность выбора усилит мотивацию пациентов. Согласно исследованиям, когда людям разрешают выбирать, они больше хотят убедиться, что сделали правильный выбор<sup>6</sup>. Следовательно, пациенты, которым позволили самим определиться с лечением, могут с большей вероятностью полностью в него погрузиться (то есть окажутся более последовательны в выполнении предписаний и будут прилагать больше усилий для выздоровления). Позволив больным участвовать в процессе принятия решений, также можно обозначить общий совместный подход к лечению. Например, в психотерапии сотрудничество считается ключевым элементом терапевтического альянса, последовательно связанного с благоприятными лечебными исходами<sup>7</sup>.

Кроме того, вклад в принятие решений может укрепить надежду пациентов, которые часто обращаются за помощью в деморализованном состоянии (например, слабая вера в себя, плохое самочувствие). Когда «настоящий профессионал», привлекая пациентов к обсуждению, показывает, что они способны принимать стоящие решения, больные тоже могут поверить в себя и ценность своего мнения. А укрепление надежды и веры в себя, возможно, приведет к более впечатляющим результатам лечения<sup>8</sup>.

Согласно этическим аргументам и собранной доказательной базе, очень важно, чтобы специалисты в области охраны психического здоровья привыкали прислушиваться к предпочтениям пациентов. Этого можно добиться различными способами. Во-первых, до начала лечения врачи могут собрать первоначальные пожелания, попросив заполнить опросник или просто побеседовав с пациентом в начале консультации. На этом этапе можно обсудить предпочтения, касающиеся выбора врача, деятельности или лечения в целом (например, медикаментозного или психотерапевтического). Во-вторых, после обзора актуальных проблем и сбора анамнеза врач может поделиться конкретным арсеналом вариантов лечения, из которых можно выбрать. Здесь нужно рассказать о характере лечения, его относительной эффективности, побочных эффектах, а также других плюсах и минусах. В-третьих, обе стороны (пациент и врач) должны обсудить свои предпочтения и прийти к со-

вместному решению<sup>9</sup>. В процессе лечения такая работа может потребоваться не раз, так как со временем пожелания пациента могут измениться.

Иногда у специалистов не получается учесть пожелания пациента в той или иной области (например, больной хочет лечиться у врача, который занят, или желает получать терапию, выходящую за рамки компетентности его врача). В такой ситуации нужно разобраться, чем именно обусловлено то или иное пожелание, и понять, можно ли закрыть эту потребность как-то иначе. Также врачам следует предоставлять пациентам выбор из нескольких вариантов решения разных релевантных лечению задач (это может касаться частоты консультаций, формата встреч), чтобы больные чувствовали, что их мнение по-прежнему важно.

Если прислушиваться к пожеланиям пациента и стараться учитывать их при принятии врачебных решений, можно улучшить впечатления от терапии и повысить качество ее результатов. Поэтому это должно войти в стандартную клиническую практику.

**Joshua K. Swift, Rhett H. Mullins, Elizabeth A. Penix, Katharine L. Roth, Wilson T. Trusty**

Department of Psychology, Idaho State University, Pocatello, ID, USA

Второй-пятый авторы в равной степени участвовали в работе над публикацией.

Перевод: Василенко Е.Е. (г. Челябинск)

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

#### Библиография

1. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington: National Academies Press, 2001.
2. Swift JK, Callahan JL, Cooper M et al. J Clin Psychol 2018;74:1924-37.
3. Ford S, Schofield T, Hope T. Soc Sci Med 2003;56:589-602.
4. Swift JK, Greenberg RP, Tompkins KA et al. Psychotherapy 2017;54:47-57.
5. King M, Nazareth I, Lampe F et al. JAMA 2005;293:1089-99.
6. Brehm JW. J Abnorm Soc Psychol 1956;52:384-9.
7. Flückiger C, Del Re AC, Wampold BE et al. Psychotherapy 2018;55:316-40.
8. Greenberg RP, Constantino MJ, Bruce N. Clin Psychol Rev 2006;26:657-78.
9. Trusty WT, Penix EA, Dimmick AA et al. J Eval Clin Pract 2019;25:1210-6.

DOI:10.1002/wps.20912

# Растущая область цифровой психиатрии: современные данные и будущее приложений, социальных сетей, чат-ботов и виртуальной реальности

John Torous<sup>1,2</sup>, Sandra Bucci<sup>3,4</sup>, Imogen H. Bell<sup>5,6</sup>, Lars V. Kessing<sup>7,8</sup>, Maria Faurholt-Jepsen<sup>7,8</sup>, Pauline Whelan<sup>3,4</sup>, Andre F. Carvalho<sup>9-11</sup>, Matcheri Keshavan<sup>1,2</sup>, Jake Linardon<sup>12</sup>, Joseph Firth<sup>13,14</sup>

<sup>1</sup>Division of Digital Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Massachusetts Mental Health Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Digital Research Unit, Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK; <sup>4</sup>Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>5</sup>Orygen, Melbourne, VIC, Australia; <sup>6</sup>Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>7</sup>Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; <sup>8</sup>Copenhagen Affective Disorder Research Center, Copenhagen, Denmark; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>10</sup>Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, ON, Canada; <sup>11</sup>IMPACT (Innovation in Mental and Physical Health and Clinical Treatment) Strategic Research Centre, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>12</sup>Deakin University, Centre for Social and Early Emotional Development and School of Psychology, Burwood, VIC, Australia; <sup>13</sup>Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>14</sup>NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, NSW, Australia.

Перевод: Малышко Л.В. (г. Санкт-Петербург)

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

Torous J, Bucci S, Bell IH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry*. 2021;20(3):318-335. doi:10.1002/wps.20883

**Резюме.** В период, когда пандемия COVID-19 значительно увеличила использование телемедицины, мобильные технологии для психического здоровья – такие как приложения для смартфонов, виртуальная реальность, чат-боты и социальные сети – также привлекли к себе внимание. Эти цифровые технологии здоровья предлагают потенциал доступных и расширяемых вмешательств, которые могут улучшить традиционный уход. В данной статье мы представляем полный обзор в области цифровой психиатрии, охватывающий три направления. Во-первых, мы описываем актуальность последних технологических достижений в области исследования и терапии психического здоровья, подробно рассказывая о том, как смартфоны, социальные сети, искусственный интеллект и виртуальная реальность открывают новые возможности для "цифрового фенотипирования" и дистанционного вмешательства. Во-вторых, мы рассматриваем текущие обоснования использования этих новых технологических подходов в различных контекстах психического здоровья, охватывая их развивающуюся эффективность в самоуправлении психическим благополучием и раннем вмешательстве, а также более новые исследования, поддерживающие их использование в клиническом лечении длительных психических заболеваний, включая глубокую депрессию, тревожные расстройства, биполярные и психотические расстройства, расстройства пищевого поведения и употребления психоактивных веществ, а также психическое здоровье в детском и подростковом возрасте. В-третьих, мы обсуждаем наиболее актуальные проблемы и возможности на пути к реальному внедрению технологий, используя структуру "Комплексное продвижение действий по внедрению исследований в здравоохранение" (i-PARIHS), чтобы объяснить, как сами инновации, получатели этих инноваций и контекст, окружающий инновации, должны быть учтены, чтобы способствовать их принятию и использованию в системах охраны психического здоровья. Мы пришли к выводу, что новые технологические возможности смартфонов, искусственного интеллекта, социальных сетей и виртуальной реальности уже меняют психиатрическую помощь непредвиденными и захватывающими способами, каждый из которых сопровождается ранней, но многообещающей доказательной базой. Мы указываем на необходимость дальнейших усилий по усилению процессов внедрения и подробно описываем ключевые вопросы на уровне пациентов, поставщиков услуг и политики, которые необходимо решить, чтобы цифровые технологии здравоохранения действительно улучшили исследования и лечение психического здоровья в будущем.

**Ключевые слова:** ментальное здоровье, цифровое здоровье, психиатрия, психическое здоровье, мобильные приложения, виртуальная реальность, социальные сети, чат-боты, цифровое фенотипирование, внедрение.

Проблемы психического здоровья ежегодно затрагивают более миллиарда человек во всем мире<sup>1</sup>, а депрессия является основной причиной инвалидности<sup>2</sup>. Программа действий по устранению пробелов в области психического здоровья (mhGAP) Всемирной организации здравоохранения описывает научно обоснованные мероприятия по преодолению этого глобального кризиса, однако признает, что препятствия включают отсутствие доступных услуг и финансирования<sup>3</sup>.

О масштабах этих барьеров, даже для стран с высоким уровнем дохода, говорится в докладе правительства США от декабря 2020 г., в котором указывается, что для оказания научно обоснованной психиатрической помощи только в США потребуется дополнительно 4 млн обученных специалистов<sup>4</sup>. В глобальном масштабе просто нереально предположить, что практика, основанная исключительно на индивидуальном обслуживании, когда-либо сможет

удовлетворить этот спрос. Таким образом, еще до возникновения пандемии COVID-19 рос интерес к возможной роли новых технологий в расширении медицинского обслуживания.

Быстрый международный рост доступа к цифровым технологиям здравоохранения (DHTs) и их возможности представляет собой реальный путь к расширению традиционной психиатрической помощи и сокращению разрыва между потребностью в лечении и возможностями ее оказания. В данной статье мы рассматриваем DHTs как инновации, выходящие за рамки электронных медицинских карт или классической телепсихиатрии, и вместо этого фокусируемся на последних разработках приложений для смартфонов, виртуальной реальности, социальных сетей и чат-ботов.

Хотя интеграция данных DHTs в систему охраны психического здоровья начиналась несколько медленно,

ограничения, вызванные пандемией COVID-19, привели к смене парадигмы, поскольку принятие, интерес и использование цифрового здравоохранения претерпели фундаментальные изменения. Несмотря на то, что реакция служб здравоохранения на неудовлетворенные потребности, вызванные пандемией, была различной, недавнее исследование, охватившее 17 различных стран, сообщило об общем расширении использования цифрового здравоохранения в учреждениях, оказывающих психиатрическую помощь, а также о возобновлении поддержки содействия его внедрению во время пандемии<sup>5</sup>. Более широкое использование этих технологий в ответ на пандемию связано не только со способностью DHTs обеспечивать людей медицинской помощью в условиях действия правил социального дистанцирования, но и с недавними инновациями в этих технологиях, которые позволяют предоставлять масштабируемые, недорогие и доступные решения в области охраны психического здоровья<sup>6,7</sup>.

В данном обзоре мы изучаем технологии, имеющиеся научные данные и вопросы внедрения, наиболее актуальные для интеграции цифровой психиатрии в систему охраны психического здоровья. В первом разделе мы обсуждаем такие технологические средства, как смартфоны, социальные сети, виртуальную реальность и чат-ботов как инновации в революции цифровой психиатрии. Во втором разделе обсуждаются последние исследования, информирующие о фактических клинических данных DHTs, с акцентом на исследования смартфонов, охватывающие их использование в различных контекстах, от укрепления общественного психического здоровья и благополучия до лечения длительных психических заболеваний. В третьем разделе определены основные проблемы, стоящие на пути внедрения технологий, и обсуждаются потенциальные решения для улучшения использования и содействия научно обоснованному внедрению DHTs в систему охраны психического здоровья во всем мире.

## ИНСТРУМЕНТЫ И ТЕХНОЛОГИИ

В статье журнала *New York Times* в 2012 г., была опубликована статья "Врач может принять Вас в любое время и в любом месте"<sup>8</sup>, которая подчеркивает, что использование смартфонов в психиатрической помощи обсуждается и ожидается уже почти десять лет. Смартфоны быстро стали движущей силой цифрового здравоохранения благодаря особым свойствам, определяющим как аппаратное, так и программное обеспечение этих устройств.

С точки зрения аппаратного обеспечения, они компактны и не нуждаются в проводном подключении, имеют низкую стоимость при покупке и эксплуатации, что делает их основными устройствами обеспечения повсеместного подключения/доступа в Интернет для большей части населения планеты. Датчики на этих устройствах позволяют собирать новые данные и использовать графическую/вычислительную мощность для осуществления индивидуальных вмешательств.

Согласно данным опроса 2018 г., 76% людей в странах с развитой экономикой и 45% в странах с развивающейся экономикой владеют смартфоном<sup>9</sup>, а недавние данные из США показывают, что уровень владения смартфоном может достигать 70% даже среди людей с тяжелыми психическими заболеваниями<sup>10-12</sup>. Хотя цифровой разрыв все еще существует, можно предположить, что в ближайшем будущем большинство людей во всем мире будут иметь доступ к смартфонам в той или иной форме.

С точки зрения программного обеспечения относительная простота создания новых программ для смартфонов (называемых приложениями или "apps"), в сочетании с централизованными онлайн-платформами для их поиска,

обмена и загрузки (т.е. "app store" – магазин приложений), создает почти безграничный потенциал для любой новой идеи быстро стать "приложением", которое в свою очередь может быть легко распространено среди любого количества пользователей, потенциально охватывая миллиарды людей по всему миру. Кроме того, смартфоны могут служить цифровым "хабом" для интеграции новых устройств, таких как переносные приборы и другие датчики.

В контексте психического здоровья самым ярким результатом такого внимания к смартфонам стал массовый приток приложений, направленных на терапевтическое вмешательство практически при всех известных проблемах с психическим здоровьем<sup>13</sup>. Наряду с терапевтическими вмешательствами на основе приложений, смартфоны также обладают потенциалом для укрепления психического здоровья рядом других способов, включая: а) сбор продольных, плотных и мультимодальных данных о психическом здоровье для использования в диагностике и мониторинге; б) анализ данных, чаще с помощью парадигм машинного обучения, для получения действенных выводов и прогнозов на клиническом индивидуальном уровне; и с) предлагая широкий спектр мероприятий, часто выходящих за рамки самого приложения, путем объединения связи с клинической помощью, поддержкой сверстников, персонализированными ресурсами, неотложной помощью и даже новыми методами лечения. Ниже мы более подробно расскажем о доказательствах многогранного и масштабного применения смартфонов.

## Сенсорные данные смартфона и цифровое фенотипирование

До недавнего времени значительная часть представлений о возникновении, рецидиве или временных изменениях психических расстройств основывалась главным образом на данных крупных проспективных исследований. Несмотря на свою полезность, широкие представления, полученные на основе таких данных, могут не отражать индивидуальные различия или более тонкие временные взаимосвязи между причинами и последствиями психических расстройств. Во всей сфере здравоохранения смартфоны предоставляют огромное количество данных, позволяющих по-новому взглянуть на различные заболевания, благодаря объединению все более подробных потоков продольного, мультимодального и плотного во времени сбора данных. Для лучшего понимания природы и клинической пользы этих данных полезно использовать понятия "активные" и "пассивные" данные.

Активные данные обычно относятся к опросам на базе смартфонов – т.е. активному мониторингу симптомов или мгновенной экологической оценке, – которые могут быть заполнены пользователем либо спонтанно, либо в ответ на подсказку, а затем сохранены и, что очень важно, снабжены временной меткой (цифровой записью даты и времени, когда элемент был выполнен) в приложении для сбора данных. Активный сбор данных предлагает новое средство для характеристики клинического течения заболевания пациента.

Хотя большинство шкал клинической оценки не были проверены для использования на мобильных устройствах, сильные корреляции между традиционными клиническими метриками и их упрощенными мобильными версиями свидетельствуют об адекватной эффективности<sup>14</sup>. Эволюция этих оценок, направленная на нетрадиционные показатели, такие как восприятие себя, функционирование и социальная жизнь (которые, как показали исследования, особенно важны для пациентов<sup>15</sup>), предоставляет новые возможности для расширения потенциала активного сбора данных. Использование смартфонов для когнитивной оценки<sup>16</sup> и дистанционного мониторинга симптомов<sup>17</sup> также представ

ляется возможным, причем многообещающие результаты получены даже при таких тяжелых психических заболеваниях, как шизофрения<sup>18,19</sup>.

Хотя часто высказывают опасения по поводу использования приложений для психического здоровья для мониторинга суицидальных мыслей и побуждений или даже вероятности усиления симптомов в результате реакции на мониторинг, исследования показывают, что активный сбор данных о суицидальных мыслях и побуждениях не вызывает негативных последствий<sup>20</sup>.

Пассивные данные получают автоматически с помощью датчиков, расположенных на смартфоне или носимом устройстве, начиная от простых показателей использования устройства до акселерометрии, навигационных систем (GPS) и даже данных о тоне голоса (через микрофон) или выражении лица (через камеру). Эти автоматически собираемые данные позволяют снизить нагрузку на пациента, обычно связанную с активным сбором данных, а также получить новые цифровые маркеры поведения.

Часто называемая "цифровым фенотипированием"<sup>21</sup> в рамках развивающейся прецизионной психиатрии, мульти-модальная природа пассивных данных, получаемых с устройств потребительского класса, позволяет понять жизненный опыт психического здоровья в необходимом контексте<sup>22</sup>. Например, данные GPS недавно позволили понять взаимосвязь между снижением мобильности и ухудшением психического здоровья во время пандемии COVID-19<sup>23</sup>. Также было показано, что пассивные данные со смартфонов коррелируют с такими показателями, как социальное функционирование и одиночество<sup>24,25</sup>. Важной тенденцией, возникающей при изучении пассивных данных в различных условиях, является то, что дисперсия, или мера энтропии, или отклонение от личного среднего значения, представляются более ценными, чем абсолютные измерения от любых датчиков<sup>23-25</sup>.

Недавние обзоры показывают, что "большинство исследований все еще лишь поверхностно изучают передовые возможности смартфонов"<sup>26</sup>, и менее 2% приложений на коммерческих рынках используют потенциал цифрового фенотипирования<sup>27</sup>. Тем не менее в последних исследованиях используются методы цифрового фенотипирования при различных психических расстройствах<sup>28-30</sup>, и исследовательский интерес в этой области растет быстрыми темпами.

Плотность и сложность пассивных данных<sup>31</sup> намного выше, чем текущие клинические оценки, которые по-прежнему полагаются на статические шкалы, в которых пациента просят вспомнить симптомы за определенный период времени – например, две недели в случае оценки депрессии с помощью опросника Patient Health Questionnaire 9 (PHQ9)<sup>32</sup>. Однако глубина и разнообразие пассивных данных (которые уже объединяют такие показатели, как счетчик шагов с носимых устройств, текстовый анализ из социальных сетей, метаданные из электронных медицинских карт или озеленение с помощью геолокации) требуют новых методов в науке о данных, таких как искусственный интеллект и машинное обучение, для осмысленного объединения и использования таких "больших данных" для информационного обеспечения в области психического здоровья<sup>33</sup>. Достижения в области искусственного интеллекта и машинного обучения, вероятно, станут заметным мостом для перевода новых данных в клинически значимые цифровые биомаркеры<sup>34-36</sup>. Однако, как и для всех биомаркеров, влияние будет определяться не только статистической значимостью, но и клинической полезностью. В качестве примера можно привести цифровые маркеры самоповреждений и самоубийств, которые, согласно недавнему обзору, обладают высокой точностью классификации, но практически нулевой точностью для прогнозирования будущих событий<sup>37</sup>.

Однако другие подходы к цифровому фенотипированию для различных условий/результатов начинают демонстрировать определенные перспективы. Например, риск рецидива шизофрении можно предвидеть с помощью "обнаружения аномалий", которое предполагает использование данных датчиков смартфона для отслеживания отклонений в поведении человека по сравнению с его личным исходным уровнем. Предварительные исследования на небольших выборках выявили приемлемую чувствительность и специфичность при применении этого подхода на сегодняшний день<sup>30</sup>.

В целом, несмотря на то, что активные и пассивные данные потенциально могут стать важнейшими элементами для разработки и внедрения точной психиатрии<sup>38</sup>, достоверность мер, способы осмысленного представления данных и потенциал этичного и эффективного использования их в лечении еще предстоит установить.

### Технологии смартфонов для вмешательств по замкнутому циклу

Богатое наследие исследований и опыта в области интернет-терапии и компьютеризированной терапии<sup>39</sup> сейчас находится в процессе воплощения новых вмешательств на базе смартфонов, что дает многообещающие результаты, но также создает определенные проблемы. В этих мероприятиях, основанных на приложениях, часто используются устоявшиеся аспекты когнитивной и поведенческой терапии, чтобы предложить пациентам "по требованию" доступ к научно обоснованным инструментам лечения. Существует множество примеров исследований, направленных на такие проблемы психического здоровья, как депрессия и тревога<sup>40-43</sup>, ранний психоз и шизофрения<sup>44,45</sup>, которые были предметом предыдущих обзоров<sup>46-51</sup>. Существующие клинические данные по цифровым медицинским вмешательствам, при конкретных расстройствах, более подробно рассматриваются во втором разделе данной работы.

Потенциал для более персонализированных цифровых медицинских вмешательств очень велик. Известный как Своевременное адаптивное вмешательство (JTAI), активный и пассивный сбор данных о симптомах может помочь в разработке персонализированных стратегий вмешательства в реальном времени<sup>52,53</sup>. Например, смартфон может сделать вывод о низком настроении в контексте социальной изоляции и предложить соответствующее вмешательство, в то время как в других обстоятельствах он может сделать вывод о низком настроении в контексте плохого сна и рекомендовать альтернативное вмешательство. Хотя JTAI только зарождается, его использование для вмешательств в области психического здоровья по типу «замкнутого цикла» является многообещающей областью будущих исследований.

Тем не менее рынки приложений редко отражают данные последних исследований или иным образом используют уникальный потенциал вмешательств с помощью приложений<sup>54</sup>. Например, только один процент приложений на рынке поддерживает использование датчиков<sup>55</sup>, что говорит о том, что концепции цифрового фенотипирования для поддержки JTAI или поведенческих вмешательств с помощью приложений в основном не включены в существующие коммерческие технологии. Даже если рассматривать более статические вмешательства, которые не используют преимущества передовых функций смартфонов, доказательная база остается слабой<sup>54</sup>. Например, согласно одному из обзоров, только ~2% имеющихся в продаже приложений для лечения психических заболеваний подтверждены данными оригинальных исследований<sup>27</sup>. Поскольку в последующих разделах мы более подробно рассмотрим эффекты приложений, полезно учесть, что интеграция с датчиками и цифровым фенотипированием, вероятно, скоро изменит это пространство.



## Социальные сети

Социальные сети, к которым часто обращаются через приложения для смартфонов и которые соединяют людей через устройства с глобальными сетями друзей, информацией и медицинскими ресурсами, могут служить как средством количественной оценки психического здоровья, так и источником как положительных, так и отрицательных взаимодействий. Все больше исследований показывают, что абсолютное время работы с экраном или само воздействие экрана не сильно связано с неблагоприятными последствиями для психического здоровья<sup>57</sup>. Это заметно контрастирует с более популярной концепцией о том, что время работы с экраном и использование социальных сетей пагубно сказывается на психическом здоровье. Отчасти это мнение закрепилось в более ранней литературе, которая в основном основывалась на самоотчетах об использовании и перекрестном анализе, таким образом, предлагая ограниченные доказательства в этом отношении. Однако недавние исследования, основанные на объективном использовании экрана и измерениях вовлеченности в социальные сети в предполагаемых когортах и новых масштабах оценки проблемного использования Интернета, рисуют более нюансированную картину связи социальных сетей и психического здоровья<sup>58,59</sup>. Например, во время пандемии COVID-19 социальные сети стали источником социальной поддержки для многих, кто был социально изолирован и одинок.

Хотя чрезмерное использование социальных сетей и экранного времени, вероятно, не полезно для психического здоровья (точно так же, как чрезмерное использование любого вида деятельности или поведения часто связано с пагубными последствиями), качество экранного времени и взаимодействия с социальными сетями, по-видимому, более важно, чем количество<sup>60</sup>. Интересно, что в последние годы компании социальных сетей, такие как Facebook и Pinterest, предприняли новые усилия, чтобы отмечать контент, который может быть связан с самоповреждением или самоубийством<sup>56</sup>. Тем не менее в настоящее время трудно определить результаты таких вмешательств. Влияние социальных сетей на развивающийся мозг также остается нерешенной<sup>61</sup>, но часто обсуждаемой темой, особенно в связи с тем, что пандемия заставила все больше полагаться на технологии для связи между людьми.

Характер использования социальных сетей может быть средством выявления ухудшения симптомов психического здоровья. Например, изменения в содержании и стиле постов в социальных сетях могут служить ранним признаком рецидива шизофрении<sup>62</sup>. Социальные сети в сочетании с методами обработки естественного языка также предлагают практические средства для понимания тенденций психического здоровья на уровне населения. Например, анализ 60 млн сообщений в Твиттере в марте-мае 2020 г. по сравнению с годом ранее позволил выявить связанное с пандемией увеличение механизмов преодоления<sup>63</sup>. Эти методы также использовались в исследованиях, изучающих психосоциальные реакции на пандемию COVID-19<sup>64,65</sup>, а также влияние психиатрических препаратов<sup>66</sup>.

В настоящее время работа в основном сосредоточена на текстовых методах обработки естественного языка, все более распространенный голосовой и видео характер нового контента в социальных сетях при этом вызывают интерес к распознаванию эмоций<sup>67</sup>. Например, ранние исследования выявили взаимосвязь между плохим настроением и размещением изображений с более темными цветами<sup>68</sup>, хотя теперь известно, что такие отношения более разнообразны, что подчеркивает неотъемлемые проблемы при оценке психического здоровья без более широкого контекста.

Социальные сети также можно использовать в качестве терапевтического инструмента. Новое исследование с использованием тщательно отобранных и контролируемых социальных сетей в качестве вмешательств показало многообещающие результаты у молодежи с различными потребностями в области психического здоровья<sup>69-71</sup>. Например, приложение PRIME<sup>72</sup> призвано помочь людям с шизофренией путем содействия функциональному восстановлению и смягчению негативных симптомов (например, демотивации) с помощью поддерживающей и персонализированной сети. Платформа онлайн-модерируемой социальной терапии (MOST) – еще один пример инновации, которая предлагает персонализированную терапию в сочетании с социальными связями среди других функций<sup>71,73</sup>.

Примечательно, что социальные сети не лишены риска. Дезинформация<sup>74</sup> и стигма в социальных сетях – силы, которые нельзя игнорировать. Стигма в социальных сетях – обычное явление<sup>75</sup>, хотя предпринимаются усилия по преодолению и обращению вспять этой тенденции<sup>76</sup>. Использование социальных сетей для работы в области психического здоровья также остается катализатором этических противоречий, и недавний обзор предлагает практическую систематизацию этих противоречий, а также руководство по преодолению данных текущих проблем<sup>77</sup>.

## Чат-боты

Разговорные агенты, такие как Siri от Apple или Alexa от Amazon, стали обычным явлением на цифровом рынке. Названное «чат-ботами», использование этих интерфейсов разговорного стиля предлагает интеллектуальную автоматизированную систему для обнаружения и реагирования на непосредственные потребности в психическом здоровье. Чат-боты выглядят и ощущаются как взаимодействие с человеком, несмотря на то, что управляются автоматизированной программой. Таким образом, чат-боты или «роботы-терапевты» стали движущей силой для тех, кто стремится автоматизировать терапию, когда программы слушают и реагируют на потребности людей в области психического здоровья. Хотя слова «робот-терапевт» вызывают в воображении образ физического робота, большинство из них на самом деле являются текстовыми, хотя были исследованы анимированные видео- и даже физические версии роботов<sup>78,79</sup>.

Одна из постоянных проблем в работе над чат-ботами – стремление предложить эмоциональную поддержку от неодушевленного по своей сути компьютерного кода. Существовать некоторые доказательства того, что люди могут развивать терапевтические отношения с помощью цифровых технологий (так называемый «цифровой терапевтический альянс»<sup>80</sup>). Поскольку терапевтический альянс с очным терапевтом связан с более положительными результатами в лечении психического здоровья<sup>81</sup>, использование цифрового терапевтического альянса через взаимодействие с чат-ботом в человеческом стиле может способствовать изменениям без необходимости поддержки со стороны человека<sup>82</sup>. Исследования показали, что некоторые люди чувствуют себя более комфортно при анонимном общении с чат-ботом<sup>83</sup>, и это может открыть возможность для улучшения обнаружения страдания и, в свою очередь, для обеспечения мгновенного вмешательства для тех, кто чувствует себя менее комфортно при очном контакте<sup>84</sup>.

Интерфейсы чат-ботов стали ключевой особенностью многих коммерческих приложений для лечения психических заболеваний. Однако их доказательная база недостаточно хорошо изучена<sup>85</sup>. В двух недавних систематических обзорах было выявлено 24 исследования, в которых из-

учались чат-боты для здравоохранения<sup>85,86</sup>. Из 11 исследований, посвященных проблемам психического здоровья, большинство было посвящено депрессии, меньшее количество – тревоге, шизофрении, посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР) и расстройствам аутистического спектра. Были включены только два рандомизированных контролируемых исследования, и, хотя были указаны некоторые преимущества для психического здоровья от вмешательств чат-ботов, типы наблюдаемых преимуществ не были согласованы в исследованиях, что дополнительно ограничивалось небольшими размерами выборки, короткой продолжительностью исследования и отсутствием данных последующего наблюдения.

Хотя разработка и внедрение более сложных интерактивных систем неизбежны, существующие чат-боты ограничены в своей способности предоставлять соответствующие контекстуальные ответы на сложные языковые сигналы, что создает серьезные проблемы с безопасностью. Одно исследование коммерческих чат-ботов, таких как Siri, показало, что они часто не могут распознать серьезные проблемы с психическим здоровьем и дать соответствующие ответы, например, направить в службу поддержки<sup>87</sup>. Например, было установлено, что чат-боты не распознают, когда обсуждается суицидальная идея, и эти устройства также, похоже, игнорируют проблемы домашнего насилия. Кроме того, опросы потребителей показывают, что их беспокоит конфиденциальность чат-ботов, а также их потенциал заменить человеческую заботу. Тем не менее рейтинги удовлетворенности в ограниченном числе экспериментальных и технико-экономических исследований, как правило, являются высокими, а показатели нежелательных явлений ниже<sup>88</sup>. Учитывая имеющиеся на данный момент доказательства и возможности, чат-боты лучше использовать только в качестве вспомогательного инструмента в контексте более широкого плана лечения.

## Виртуальная реальность

Виртуальная реальность предполагает погружение в интерактивную, смоделированную компьютером среду с помощью гарнитуры. Способность создавать и контролировать воздействие реальной среды открывает важные возможности для оценки и лечения психического здоровья<sup>89-91</sup>. Стандартные психологические оценки ограничены недостаточной действительностью в реальном мире и чрезмерной зависимостью от субъективных оценок<sup>92</sup>. Виртуальная реальность позволяет получать точные данные в режиме реального времени о реакции на стимулы в контролируемой виртуальной среде и, следовательно, позволяет получить критическое представление о том, как клинически значимые явления развиваются в реальном мире<sup>89,93</sup>.

Контролируемое воздействие на вызывающие тревогу стимулы в виртуальной среде предлагает безопасную, удобную и доступную среду для проведения поведенческих процедур, основанных на воздействии. Преимущество лечения виртуальной реальностью заключается в повторном воздействии на стимулы, вызывающие страх, что позволяет человеку адаптироваться к триггерам и развивать здоровые реакции в безопасной и контролируемой терапевтической платформе<sup>94</sup>. Например, рандомизированные контролируемые исследования показали, что обучение виртуальному социальному взаимодействию может уменьшить паранойю у людей, страдающих психозом<sup>95,96</sup>.

Недавний обзор 11 метаанализов, охватывающих преимущественно тревожные расстройства и посттравматическое стрессовое расстройство, показал, что величина эффекта от лечения воздействием виртуальной реальности в целом была от умеренной до значительной и, как правило,

сохранялась в ходе последующего наблюдения<sup>97</sup>. Меньшее количество испытаний было проведено для лечения других психических расстройств, и появились новые доказательства того, что лечение виртуальной реальностью может быть эффективным при депрессии, шизофрении<sup>97</sup> и расстройствах пищевого поведения<sup>98</sup>. Однако в исследованиях, в которых виртуальная реальность сравнивалась с традиционным лечением, было мало доказательств ее более высокой эффективности. Кроме того, качество доказательств было в целом низким или умеренным из-за преобладания исследований с небольшим размером выборки, относительно ограниченного числа рандомизированных контролируемых исследований и проблем, связанных с предвзятостью публикаций.

В меньшем количестве исследований изучались методы лечения виртуальной реальностью помимо экспозиционной терапии, за исключением тренировки навыков, которая также продемонстрировала положительные результаты<sup>99</sup>. Пилотные исследования также показали, что приложения виртуальной реальности могут помочь людям освоить такие терапевтические навыки, как внимательность<sup>100-102</sup>, релаксация<sup>103</sup> и самосострадание<sup>104,105</sup>. Использование виртуальной реальности в качестве средства передачи опыта, помогающего людям развивать навыки управления проблемами психического здоровья, может повысить вовлеченность и эффективность лечения.

Виртуальные миры предлагают отличное решение для растущего спроса на технологические платформы, которые могут удаленно предоставлять персональную клиническую помощь<sup>106</sup>. Виртуальные миры позволяют пользователям встречаться в виртуальной среде, представленной в виде персонализированных аватаров, и взаимодействовать с другими пользователями в реальное время. Несмотря на то, что в области психического здоровья было проведено мало исследований, есть многообещающие первые результаты при психозах<sup>107</sup>. Проведение терапии с помощью виртуальных миров имеет очевидный потенциал для предоставления высокодоступной помощи в индивидуально подобранной, увлекательной терапевтической среде, которая обеспечивает безопасную и комфортную среду для социального взаимодействия.

Несмотря на то, что коммерческий рост виртуальной реальности происходит быстро и, по оценкам, в ближайшие 7 лет он составит 54 млрд долларов<sup>108</sup>, технология остается незнакомой и недоступной для многих пользователей, что представляет собой барьер для ее внедрения<sup>89</sup>. По мере снижения стоимости и распространения виртуальной реальности (отчасти благодаря расширению возможностей ее предоставления через смартфоны), необходимо проводить дальнейшие исследования и последующее предоставление научно обоснованных методов лечения и протоколов, а также проводить соответствующее обучение персонала для их внедрения.

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ ЦИФРОВОЙ ПСИХИАТРИИ В КОНКРЕТНЫХ УСЛОВИЯХ

База исследований по эффективности и приемлемости различных типов ДНТ быстро расширяется. В этом разделе мы рассмотрим недавние и заметные результаты эмпирических исследований описанных выше ДНТ с акцентом на смартфоны в четырех конкретных контекстах охраны психического здоровья: самостоятельного лечения депрессии и тревоги; клинического лечения серьезных аффективных расстройств; дистанционного мониторинга и вмешательства при психозах, расстройствах пищевого поведения и расстройствах употребления психоактивных веществ; психического здоровья детей и подростков.

## Самоуправление депрессией и тревогой

Депрессия и тревожные расстройства являются одними из самых распространенных видов психических заболеваний в мире<sup>109</sup>, гораздо больше людей испытывают подпороговые, хотя и выходящие из строя симптомы. В связи с высоким спросом на стратегии самоуправления при депрессии и тревоге, приложения для смартфонов, утверждающие, что они помогают справиться с этими проблемами, широко доступны на рынках приложений<sup>110,111</sup>.

Недавно проведенный масштабный метаанализ 66 рандомизированных контролируемых исследований изучил эффективность приложений для смартфонов при проблемах психического здоровья, включая депрессию и тревогу, среди клинических и неклинических групп населения<sup>112</sup>. В отношении симптомов депрессии этот метаанализ показал, что приложения для смартфонов превосходят контрольные условия, причем больший эффект наблюдался при использовании списка ожидания или образовательных ресурсов (советы по здоровью, информация) по сравнению с контролем внимания/плацебо (например, игровые приложения)<sup>112</sup>. Приложения для смартфонов также превосходили контрольные условия по симптомам генерализованной тревоги и социальной тревоги<sup>112</sup>. Вмешательства при тревоге с помощью приложений существенно не отличались от физиологических или других компьютерных вмешательств с точки зрения результатов, хотя в этих сравнениях использовалось лишь небольшое количество исследований. Для депрессии и тревоги исследования, в которых наряду с приложением для смартфона предоставлялась профессиональная поддержка (например, посредством поддерживающих телефонных звонков или персонализированной обратной связи с терапевтом), дали больший эффект по сравнению с исследованиями, в которых такой поддержки не было.

Распространенная критика приложений для смартфонов для лечения депрессии и тревоги заключается в том, что они не имеют основополагающей доказательной базы<sup>111,113</sup>.

Обзор 293 коммерческих приложений для лечения тревоги и/или депрессии показал, что чуть более половины из них (55,3%) включали ссылку на доказательную базу в описании магазина приложений<sup>111</sup>. Когда ссылка была включена, упоминался целый ряд терапевтических схем, включая методы когнитивно-поведенческой терапии (30,0%), внимательность (15,7%), позитивную психологию (9,2%), диалектико-поведенческую терапию (3,4%), терапию принятия и приверженности (1,7%) и другие техники (6,8%). Однако из 162 приложений, которые утверждали, что используют теоретическую основу, только 6,2% опубликовали доказательства, подтверждающие их эффективность<sup>111</sup>.

Были также изучены выборочные приложения для принятия самостоятельного управления депрессией и тревогой. Обзор, проведенный на основе потребительских данных, показал, что большое количество приложений для лечения депрессии и тревоги на рынке контрастирует с относительно небольшим числом приложений, которые регулярно загружаются и используются. В обзоре сообщается, что всего на 3 приложения (*Headspace*, *Youper* и *Wysa*) приходится около 90% загрузок приложений по депрессии. Точно так же на 3 приложения (*Headspace*, *Calm* и *Youper*) приходилось примерно 90% загрузок и ежедневных активных пользователей приложений для беспокойства<sup>114</sup>. Более того, большинство приложений для лечения депрессии (63%) и тревоги (56%) не имели активных пользователей за рассматриваемый одномесячный период<sup>114</sup>. Хотя компании, выпускающие коммерческие приложения, не публикуют данные о вовлеченности, очевидно, что загрузки не переходят автоматически в активное использование. Например, популярное (и бесплатное) приложение *COVID Coach*, предназначенное для борьбы со стрессом во время панде-

мии, зарегистрировало более 140 000 загрузок, но только 1,56% людей, загрузивших это приложение, отметили не менее двух недель его использования<sup>115</sup>.

Есть несколько областей, в которых можно улучшить приложения, посвященные депрессии и тревоге. К ним относятся: обеспечение активного участия соответствующих специалистов здравоохранения в разработке приложений<sup>110</sup>; внедрение приложений в местные медицинские учреждения<sup>116</sup>; более надежное тестирование приложений, в частности, более тщательно спланированные рандомизированные контролируемые испытания для оценки их эффективности<sup>114</sup>; понимание методов взаимодействия для обеспечения оптимального использования<sup>114</sup>; и использование проверенных методов лечения/вмешательств в приложениях<sup>116</sup>. Дальнейшая оценка приложений для лечения тревоги и депрессии явно оправдана<sup>114</sup>, включая необходимость проведения дополнительных исследований эффективности вмешательств, осуществляемых с помощью приложений, по сравнению с очным лечением<sup>116</sup>. Дальнейшие исследования также необходимы для понимания долгосрочной вовлеченности, а также для изучения любых возможных негативных эффектов, связанных с использованием приложений<sup>111</sup>.

Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что приложения для смартфонов могут стать доступным, масштабируемым и недорогим механизмом для проведения эффективных мероприятий по саморегуляции симптомов депрессии и тревоги, особенно для неклинических групп населения и тех, кто не может получить доступ к очным услугам<sup>110,116</sup>. Однако обещание приложений расширить недорогой доступ к научно обоснованному лечению депрессии и тревоги еще не полностью реализовано. Данные испытаний эффективности необходимы для поддержки многих доступных на рынке приложений для борьбы с тревогой и депрессией. Большинство таких приложений не имеют четких доказательств эффективности<sup>47,51,117</sup>.

## Клиническое управление основными аффективными расстройствами

Несмотря на вышеописанную растущую доказательную базу по использованию DHTs для самостоятельного лечения депрессии и тревоги, большая часть существующих исследований проводилась на выборках населения или людей с легкой и умеренной симптоматикой. Таким образом, текущая пригодность таких исследований для реального клинического лечения тяжелых расстройств настроения, таких как биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство, остается неясной.

Недавний систематический обзор и метаанализ эффективности цифровых вмешательств при биполярном расстройстве выявил положительное влияние как на депрессивные, так и на маниакальные симптомы<sup>118</sup>, но только 4 из 10 включенных исследований были рандомизированными и контролируруемыми<sup>45,119-121</sup>. Что касается униполярного депрессивного расстройства, то, несмотря на растущее число рандомизированных контролируемых исследований приложений с психотерапевтическим содержанием<sup>26</sup>, некоторые из них не показали доказательств того, что предоставление психологических вмешательств через смартфон дает значительное преимущество по сравнению с контрольными условиями<sup>122-124</sup>. Однако рандомизированные контролируемые исследования, которые использовали вмешательства на основе приложений наряду с человеческим коучингом для повышения эффективности их применения у пациентов с депрессией в сообществе, дали более надежные доказательства<sup>42</sup>, что говорит о том, что участие человека в поддержке вмешательств на основе приложений имеет решающее значение. Новые роли, такие как цифровые навига-

ры для поддержки использования приложений в психиатрической помощи, могут стать одним из решений, позволяющих предложить человеческую поддержку, не перегружая врача<sup>125-128</sup> (см. ниже).

Тот факт, что биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство характеризуются эпизодическими колебаниями настроения и поведения, может навести на мысль, что вмешательства на базе смартфонов, обеспечивающие тонкий мониторинг и лечение в режиме реального времени (включая JTAIs), могут улучшить результаты, либо способствовать раннему выявлению ухудшения состояния и/или предоставлять средства для гибкого и своевременного вмешательства в лечение. Предварительные данные пациентов с большим депрессивным расстройством показывают, что смартфоны действительно представляют собой доступную платформу для мониторинга в реальном времени симптомов, о которых сообщают пациенты, таких как изменения настроения и активности, с помощью экологических мгновенных оценок<sup>129-131</sup>, и что это может быть практически поддержано путем сбора сенсорных данных, таких как количество входящих и исходящих звонков и текстовых сообщений, или информации о местоположении, которая может отражать изменения в поведении и психомоторной активности. Аналогично при биполярном расстройстве несколько недавних исследований показали, что активные и пассивные данные на основе смартфонов отражают цифровые маркеры симптомов<sup>132-134</sup>, и были опубликованы классификации аффективных состояний<sup>135,136</sup> и аффективных черт<sup>28,137</sup>. В совокупности эти исследования показывают, что такие цифровые данные могут предоставить важную информацию в реальном времени, отражающую психопатологический статус пациентов с основными аффективными расстройствами.

Важным моментом является то, что симптомы, сообщаемые пациентами, собранные во время клинических встреч, имеют неотъемлемый риск систематической ошибки воспоминаний<sup>45</sup>. С другой стороны, установление степени соответствия оценок настроения, полученных с помощью смартфонов, с клиническими оценками симптомов у пациентов с тяжелыми аффективными расстройствами необходимо для определения роли таких технологий в клинической практике. Исследования, посвященные этому вопросу, в основном указывают на то, что оценка настроения с помощью смартфона представляет собой перспективную альтернативу или дополнение к традиционным клиническим мерам, признавая при этом методологические ограничения в существующей доказательной базе, включая то, что подавляющее большинство испытаний и исследования по данным наблюдений на сегодняшний день включали небольшие выборки<sup>138-140</sup>.

Чтобы определить, насколько оправданными могут быть эти новые подходы в рутинной практике, также крайне важно изучить, приведет ли использование технологий мониторинга в качестве вспомогательного текущего научно обоснованного инструмента для лечения основных аффективных расстройств к улучшению результатов. В соответствии с этим мнением два недавних рандомизированных контролируемых исследования изучили мониторинг на базе смартфона и лечения с помощью смартфона у пациентов с биполярным расстройством<sup>139</sup> и униполярным депрессивным расстройством<sup>140</sup> в реальных условиях. Эти исследования не выявили никакого влияния на первичные или вторичные показатели, включая частоту повторной госпитализации или выраженность депрессивных или маниакальных симптомов, но при этом показали более высокий уровень выздоровления по отзывам пациентов в сравнении с контрольной группой.

В целом, существует несколько многообещающих направлений в использовании смартфонов для лечения и мо-

нитинга<sup>141-144</sup> в клинических выборках с биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством. Непрерывный анализ данных (потенциально в сочетании с моделями машинного обучения) может поддерживать прогнозирование рецидива и использование вмешательства на основе смартфонов в реальном времени в контексте точной психиатрии. Однако проверка используемых мер, разработка клинически полезных вмешательств и обеспечение того, чтобы пациенты действительно могли участвовать в этих долгосрочных вмешательствах, – все это ключевые шаги, которые должны быть предприняты исследователями до научно обоснованного внедрения этих новых технологий в повседневную клиническую практику.

## Психозы/шизофрения

В то время как те, кто не занимается психическим здоровьем, периодически задаются вопросом, могут ли смартфоны и цифровые технологии вызывать параноидальный бред у людей с расстройствами шизофренического спектра, реальность совершенно противоположна. Люди с психозом/шизофренией заинтересованы и стремятся использовать инновационные инструменты для возможного повышения эффективности лечения и окончательного выздоровления. Побочные эффекты, связанные с паранойей, практически отсутствуют. Исследования в этой области включают новаторские разработки как для удаленного мониторинга, так и для вмешательств на основе приложений.

Дистанционный мониторинг представляет интерес при психотических расстройствах, особенно для дополнения информации, сообщаемой самим пациентом, когда восприятие информации может быть чрезмерно нарушено. Данные о симптомах, получаемые от пациентов в режиме реального времени и без контекста с помощью технологий платформ дистанционного мониторинга, могут своевременно предупреждать врачей о необходимости вмешательства, улучшать принятие решений о лечении, предоставляя более четкую картину изменения симптомов, и поддерживать планирование контактов с медицинскими работниками по необходимости<sup>145</sup>.

Исследовательские группы по всему миру начали изучать, как интеграция этого активного сбора данных с пассивно удаленным мониторингом может как предсказать рецидив, так и обеспечить реализацию временных стратегий вмешательства. До настоящего времени эти потоки данных использовались преимущественно в небольших (N<100) исследованиях в отдельных популяциях с многообещающими результатами. Систематический обзор 146 исследований, проведенных на выборках с психотическими расстройствами, выявил 17 приложений для активного мониторинга. Продолжительность использования приложения варьировалась от 1 нед до 14 мес, а количество запросов на самооценку варьировалось от нескольких раз в день до ежедневных. Как правило, со временем люди адаптировали свою стратегию реагирования к менее частому активному сбору данных. Доступ к приложениям выполнялся хорошо: от 69% до 88% завершенных применений. Все исследования показали, что люди считают такой активный сбор данных приемлемым и полезным, несмотря на некоторые зарегистрированные негативные эффекты (например, повышенная осведомленность о симптомах).

Датчики на смартфоне или носимом устройстве стали использоваться в качестве инструментов для оценки поведенческих моделей в различных группах населения и применяются как для снижения бремени, связанного с активным симптоматическим мониторингом, так и для получения дополнительных объективных поведенческих данных. Систематический обзор исследований<sup>146</sup> выявил 4 исследования пассивного мониторинга, с использованием от

5 до 365 дней при объеме выборки от 5 до 62 участников. Два исследования показали, что пассивный мониторинг в основном приемлем, хотя 20% участников сообщили о проблемах конфиденциальности и 20% были этим огорчены.

Более конкретно, Barnett и соавт.<sup>147</sup> наблюдали за 17 пациентами с психозом с помощью приложения для пассивного мониторинга, установленного на их смартфоне, в течение трех месяцев и выявили аномалии в моделях передвижения и социального поведения за две недели до рецидива. В другом исследовании, проведенном среди 83 пациентов с психозом с использованием цифровых маркеров, были получены аналогичные результаты<sup>30</sup>. Это также наблюдалось в исследовании (N=60) с использованием нейросетевого подхода<sup>148</sup>.

Ben-Zeev и соавт.<sup>149</sup> определили изменения сенсорных данных – включая физическую активность, геолокацию, продолжительность разблокировки телефона, частоту и продолжительность речи – у участников с психозом в дни, предшествующие рецидиву. Wisniewski и соавт.<sup>150</sup> также отметили высокую изменчивость поведенческих моделей, наблюдаемых с помощью пассивного мониторинга у лиц, которые были отнесены к группе клинически высокого риска развития психоза. Однако полезность пассивного мониторинга для прогнозирования перехода в психоз среди этих людей остается неясной.

Хотя исследования пассивного мониторинга находятся на начальной стадии, они показали, что большинство пациентов с психотическими расстройствами чувствуют себя комфортно, могут и хотят использовать носимые устройства для мониторинга результатов в своей повседневной жизни<sup>151</sup>, при этом появляются данные, подтверждающие возможность выявления приближающегося рецидива по изменениям в пассивно собранных поведенческих данных. Однако для более четкого понимания полезности этого подхода необходимы надежные данные о безопасности<sup>152</sup>.

Помимо мониторинга, DHTs также играют важную роль в реализации стратегий вмешательства и поддержки при психозе. Недавний систематический обзор выявил 21 DHTs для лечения психоза, опубликованный в рецензируемой литературе и включающий в себя сочетание компьютеризированных, аватарных и основанных на приложениях подходов. Исследования включали в общей сложности более 1500 участников и проводились в основном в Европе и Северной Америке<sup>152</sup>.

Хотя сравнивать эти исследования сложно, учитывая различия в используемых технологиях и измеряемых результатах, появляются новые доказательства того, что DHTs могут облегчить симптомы, а также улучшить когнитивные и другие клинические результаты у людей с психозом<sup>152</sup>. Например, приложение Actissist нацелено на негативные симптомы (например, снижение социализации), общие психотические симптомы, настроение и злоупотребление каннабисом и предлагает инструменты, помогающие справиться с когнитивными установками, убеждениями, эмоциями и связанным с ними поведением<sup>153</sup>. Другое приложение (*SlowMo*) направлено на борьбу с паранойей, предлагая инструменты, помогающие справиться с поспешными выводами и негибкостью убеждений в рамках комплексной помощи<sup>154</sup>. Исследование 361 пациента с диагнозом шизофрения, рандомизированного для получения либо терапии *SlowMo*, либо обычного ухода, не обнаружило значительной разницы между группами по первичным исходам, связанным с паранойей, через 24 нед (первичная конечная точка), хотя значимые эффекты между группами были очевидны после лечения<sup>154</sup>.

Хотя эти подходы являются многообещающими, для полной оценки их потенциала необходимы дальнейшие испытания с достаточной эффективностью. Согласование технологий с реальными конечными пользователями жизнен-

но важно для обеспечения максимального взаимодействия с DHT<sup>155</sup>. Кроме того, за некоторыми исключениями<sup>153,156</sup>, в испытаниях не проводилось тщательного измерения нежелательных явлений, что необходимо при определении безопасности DHTs не только у людей с тяжелыми психическими расстройствами, но и в здравоохранении в целом.

Конечно, существует проблема реализации этих подходов к вмешательству, если они окажутся эффективными и рентабельными. Примеров успешного внедрения DHTs в рутинные клинические услуги очень мало, хотя исследовательские группы предложили схемы для поддержки внедрения с самого начала разработки программ цифрового здравоохранения<sup>157-159</sup>.

## Расстройства пищевого поведения

Интерес к технологиям приложений для смартфонов при расстройствах пищевого поведения растет, как в качестве самостоятельного вмешательства, так и в качестве дополнения к традиционным медицинским услугам.

Люди с расстройствами пищевого поведения представляют собой клиническую группу, которая может хорошо подходить для вмешательств на основе приложений, поскольку эгосинтоническая природа этих состояний обычно приводит к отказу от лечения, амбивалентности к изменениям или низкой мотивации для участия в терапевтическом процессе<sup>160,161</sup>. Способность приложений – позволить человеку подходить к лечению в своем собственном темпе может решить эти проблемы и помочь людям чувствовать себя более контролирующими свое лечение. Аналогичным образом, специально разработанные напоминания и мотивационные сообщения для отработки ключевых терапевтических навыков могут помочь повысить мотивацию этих пациентов и их приверженность программе лечения.

Более того, их масштабируемость, гибкость и преимущества по стоимости по сравнению с традиционными услугами, предоставляемыми при личной встрече, указывают на то, что технологии приложений для смартфонов могут стать потенциальным решением многих существующих барьеров при обращении за помощью и широко распространенных пробелов в лечении, о которых сообщалось в этой клинической группе<sup>162</sup>. Важно отметить, что данные последних опросов показывают, что значительная часть людей с расстройством пищевого поведения отдают предпочтение и готовы использовать приложения для смартфонов и другие DHTs<sup>163,164</sup>, что указывает на высокий спрос на них.

Качество информации в общедоступных приложениях для лечения расстройств пищевого поведения широко обсуждается. Существующие приложения для лечения расстройства пищевого поведения, как правило, выполняют одну или несколько из четырех основных функций: предоставление информации, самооценку, самоконтроль и предоставление консультаций или лечения. Две предыдущие систематические оценки качества имеющихся в продаже приложений для лечения расстройств пищевого поведения показали, что очень немногие из них включают компоненты научно обоснованных методов лечения, а некоторые даже предоставляют потенциально вредную информацию<sup>165,166</sup>. Однако 4 коммерческих приложения для лечения расстройств пищевого поведения (*Mental Health Tests, Recovery Road, Rise Up u Psychiatry Pro-Diagnosis, Info, Treatment, CBT & DBT*) – каждое из которых основано на доказательной базе – охватывают 96% ежемесячных активных пользователей, согласно недавнему обзору<sup>167</sup>, что указывает на то, что прибегающие к приложениям для помощи в лечении расстройства пищевого поведения, скорее всего, получают достоверную информацию.

Было проведено ограниченное количество исследований эффективности приложений для смартфонов в качестве самостоятельного метода вмешательства при расстройствах пищевого поведения. Настоящий метаанализ само- или минимально управляемых DHTs для лечения и профилактики этих расстройств не выявил ни одного опубликованного рандомизированного контролируемого исследования самостоятельных вмешательств на основе приложений до июня 2020 г.<sup>168</sup> С тех пор было опубликовано одно рандомизированное контролируемое исследование, в котором было обнаружено предварительное подтверждение краткосрочной эффективности трансдиагностического когнитивно-поведенческого приложения (*Break Binge Eating*) по многочисленным показателям симптомов среди людей с пороговым или подпороговым расстройством по типу компульсивного переедания<sup>169</sup>. Хотя эти результаты многообещающие, необходимы дополнительные данные рандомизированных контролируемых исследований с более длительным наблюдением, чтобы определить, являются ли технологии приложений для смартфонов подходящим самостоятельным способом вмешательства или первым шагом в лечении расстройств пищевого поведения.

Все больше внимания уделяется пониманию роли приложений для смартфонов в качестве дополнения к традиционным очным услугам. В свете доказательств, демонстрирующих устойчивую связь между низким уровнем использования навыков и плохими результатами лечения среди людей с расстройствами пищевого поведения<sup>170,171</sup>, были предложены технологии приложений для дополнения очного лечения, позволяющие пациентам более регулярно практиковать основные домашние задания между сессиями<sup>172</sup>.

Действительно, данные существующих рандомизированных контролируемых исследований показывают, что добавление технологии приложений для смартфонов к традиционным личным сервисам может привести к большей приверженности лечению и использованию навыков, а также к более быстрому улучшению симптомов у взрослых с перееданием<sup>173,174</sup>. Однако сохраняются ли эти преимущества в долгосрочной перспективе, и для кого именно технология приложений дает дополнительные преимущества, остается неясным.

В целом, несмотря на значительный интерес к пониманию того, какую роль могут играть приложения в лечении и управлении расстройствами пищевого поведения, необходимы дальнейшие тщательные испытания с более длительным последующим наблюдением за различными диагностическими категориями (например, нервной анорексией).

### **Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ**

Интерес к клинической пользе приложений для смартфонов при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, также растет. Встроенные функции приложения, такие как алгоритмы машинного обучения, которые автоматически настраиваются в соответствии с активными и пассивными данными, могут облегчить предоставление узкоспециализированных, адаптированных стратегий вмешательства в моменты необходимости<sup>52</sup>. Эта функциональность особенно применима к расстройствам, связанным с употреблением психоактивных веществ, поскольку страдающим ими людям часто трудно предвидеть предстоящие внутренние или внешние факторы, которые провоцируют рецидив<sup>175</sup>.

Хотя в продаже появляется все больше приложений для лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, их направленность в основном ограничи-

вается борьбой с курением или употреблением алкоголя, и лишь немногие приложения специально разработаны для борьбы с другими дорогостоящими и изнурительными расстройствами, такими как употребление кокаина или метамфетамина<sup>176</sup>.

Приложения для борьбы с расстройством зависимости от опиоидов недавно стали доступны и получили одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в США. Однако в отчете за 2020 г., посвященном изучению экономической выгоды от применения этих приложений для лечения опиоидных расстройств, отмечается: "При нынешних... ценах и с учетом имеющихся доказательств, потенциальные компенсации затрат и клинические преимущества были недостаточны для получения дополнительных оценок экономической эффективности ниже обычно упоминаемых пороговых значений"<sup>177</sup>.

Эмпирические исследования, изучающие эффективность основанных на приложениях вмешательств для лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, остаются ограниченными, но быстро расширяются. В контексте курения, недавний метаанализ<sup>51</sup> трех рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих отдельные приложения с контрольными условиями, показал значительный, хотя и небольшой эффект снижения частоты курения в пользу приложений ( $r=0,39$ , 95% ДИ: 0,21–0,57). В отличие от этого, недавний Cochrane обзор<sup>178</sup> 5 рандомизированных контролируемых исследований не выявил существенных различий в показателях отказа от курения между условиями поддержки отказа от курения с помощью приложений и без них (отношение рисков, OR=1,00, 95% ДИ: 0,66–1,52). В отношении употребления алкоголя вышеупомянутый метаанализ<sup>51</sup> выявил 3 рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих отдельное приложение с контрольными условиями, в которых сообщалось о небольшом и незначительном совокупном эффекте ( $g=-0,03$ , 95% ДИ: от -0,22 до 0,17). Другие недавние качественные обзоры не позволили выявить какие-либо рандомизированные контролируемые испытания вмешательств на основе приложений для лечения других расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ<sup>179,180</sup>.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы лучше понять, какую роль могут сыграть технологии приложений для смартфонов в лечении, профилактике или лечении расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Хотя качество коммерчески доступных приложений для лечения этих расстройств является неоптимальным, обнадеживает тот факт, что исследовательские группы со всего мира начинают разрабатывать приложения для смартфонов в этой области. Данные приложения имеют четкую доказательную базу, используют последние достижения в области технологий (например, геймификацию, разговорные агенты), регулярно тестируются на удобство использования, включают обратную связь от конечных пользователей и регистрируются для оценки в проспективных клинических испытаниях<sup>181–185</sup>.

### **Психическое здоровье детей и подростков**

Психическое здоровье детей и подростков является одним из приоритетов общественного здравоохранения: распространенность психических расстройств среди детского и подросткового населения во всем мире достигает 20%<sup>186</sup>. Растущее повсеместное использование смартфонов среди этих групп населения позволяет предположить, что смартфоны могут стать идеальным средством оказания помощи при психиатрических вмешательствах<sup>187</sup>. Систематический и метаобзор DHTs для детей и подростков выявил тревогу и депрессию как наиболее распространенные проблемы

психического здоровья, на которые направлена работа, при этом многие другие области (например, психоз) изучены относительно мало<sup>188</sup>.

Самые убедительные доказательства эффективности ДНТ для детей и молодых людей получены в отношении подходов, использующих компьютеризированную или Интернет-когнитивно-поведенческую терапию (iCBT)<sup>49,188</sup>. Метаанализ 34 рандомизированных контролируемых исследований по депрессии или тревоге в детской и подростковой популяции подтвердил эффективность вмешательств на основе iCBT в сравнении с контролем по списку ожидания<sup>189</sup>.

Наряду с растущим количеством доказательств применения цифровой терапии у молодых людей, технология пассивного зондирования, вероятно, будет использоваться в будущих исследованиях. Несмотря на то, что в настоящее время этот процесс находится в зачаточном состоянии, растет количество исследований, предполагающих, что пассивные данные, собранные с помощью ДНТ, могут помочь в понимании того, как поведение связано с настроением и тревогой у детей и молодых людей<sup>190</sup>.

В целом большинство обзоров в области цифрового психического здоровья для детей и подростков признают необходимость дальнейших исследований эффективности ДНТ и подчеркивают перспективность применения приложений для смартфонов<sup>49,188</sup>. Основной проблемой в данном исследовании являются дополнительные вопросы конфиденциальности, присущие работе с молодыми людьми, а также постоянные проблемы экранного времени (как отмечалось в вышеуказанных разделах). Тем не менее будущее многообещающее, и особый прогресс был достигнут в отношении вмешательств на основе iCBT для лечения тревожности у детей<sup>190</sup>. Следует признать, что многие технологии, испытанные на молодых людях, были сначала разработаны для взрослого населения, а не разрабатывались и совместно производились самими молодыми людьми.

## РЕАЛИЗАЦИЯ: ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ

Потенциал и доказательства, связанные с цифровым психическим здоровьем, должны рассматриваться в контексте реального использования, учитывая, что большая часть интереса и волнения вокруг ДНТ происходит из предполагаемой осуществимости и масштабируемости реального внедрения. Внедрение ДНТ оказалось сложной задачей. Даже относительно простая задача перевода эффективных очных вмешательств непосредственно в цифровые версии зачастую оказывается более сложной, чем считалось ранее<sup>191,192</sup>.

Существует множество научных рамок для практической реализации. В этом разделе мы используем структуру «Комплексных инициатив по внедрению исследований в сфере услуг здравоохранения» (iPARiHS)<sup>193</sup>, в основе которой уделяется внимание трем элементам: самим инновациям, получателям этих инноваций и контексту, окружающему инновации. Если в предыдущих двух разделах данной статьи основное внимание уделялось инновациям в ДНТ и клиническим случаям их применения, то здесь мы сосредоточимся на получателях (внедрение пациентами/врачами) и контексте (факторы здравоохранения, включая регуляторные, рыночные, этические и глобальные аспекты психического здоровья). Только когда 3 элемента – инновационные ДНТ, пользователи ДНТ, и контекстуальные условия, которые поддерживают использование ДНТ, – согласованы, можно реализовать весь потенциал. Несмотря на быстро развивающуюся работу по инновациям в области ДНТ, двум последним элементам не уделяется одинакового внимания.

## Получатели инноваций: факторы пациента

В то время как владение смартфонами среди населения США в целом превышает 80%, американские данные *Medicare* за 2018 г. свидетельствуют о том, что только 61% бенефициаров имеют доступ к смартфону с безлимитным тарифным планом. При этом данный доступ чаще отсутствует у тех, кто старше, менее образован, а также у темнокожих или испаноязычных<sup>194</sup>.

Хотя различия в правах собственности должны быть признаны и устранены в настоящее время, по прогнозам, они уменьшатся по мере того, как технология станет более доступной. Таким образом, более серьезной угрозой для доступа может стать новый цифровой разрыв в области технологической грамотности. Если ДНТ станут частью обычной практики в службах психического здоровья, смогут ли наиболее уязвимые пациенты ориентироваться в этих технологиях и получить доступ к медицинской помощи? Официальных данных о цифровой грамотности в области психического здоровья мало, но все чаще звучат призывы к созданию новых ресурсов и инструментов, которые помогут обеспечить наличие у пациентов навыков, подготовки и уверенности в себе для использования ДНТ<sup>195-197</sup>. Появляются обучающие программы, призванные научить пациентов использовать ДНТ. Примером может служить программа Цифровой доступ для получения ресурсов и навыков (*DOORS*)<sup>198</sup>, которая предлагает набор ресурсов для очного и онлайн-обучения.

Многие ДНТ полагаются на участие конечных пользователей в обеспечении мониторинга или вмешательств, но вовлеченность остается основной проблемой<sup>199,200</sup>, как в контексте, так и вне контекста исследовательских испытаний. Без стандартных измерений для оценки или сравнения взаимодействия между ДНТ<sup>201,202</sup> прогресс в направлении улучшения взаимодействия был разрозненным. Извлечение данных о вовлеченности из приложений и других технологий, особенно вне академических исследований, часто невозможно, за исключением компаний, занимающихся маркетинговыми исследованиями, которые могут предложить только общие выборки, основанные на населении.

Используя такие данные, в исследовании 2020 г. изучались показатели вовлеченности популярных (более 100 000 загрузок) приложений для лечения психических заболеваний в магазинах приложений/на рынке, и было установлено, что 90% пользователей покидают приложения в течение 10 дней<sup>200</sup>. Фактические данные о вовлеченности в приложения более 100 000 участников различных исследований по различным состояниям здоровья показали, что средний показатель удержания участников составил всего 5,5 дней<sup>203</sup>. Как уже упоминалось, такой спад в использовании был также обнаружен в отчете за 2021 год для приложения для борьбы со стрессом *COVID Coach*, в котором сообщалось, что только 1,56% пользователей оставались задействованными в течение как минимум 14 дней<sup>115</sup>. Данные исследований также не подтверждают общепринятые предположения о том, что пожилые люди будут работать с приложениями меньше, чем молодые люди<sup>203</sup>, хотя другие обзоры предполагают обратное<sup>197</sup>.

Исследования показывают, что человеческая поддержка наряду с использованием приложений вносит наиболее весомый вклад в повышение вовлеченности<sup>112</sup>. Однако помощь людей в использовании инструментов на основе приложений ограничивает масштабируемость и базовый потенциал многих приложений для расширения доступа к медицинской помощи. В настоящее время все больше внимания уделяется кодированию и совместному созданию цифровых инструментов психического здоровья с конечными пользователями и всеми заинтересованными сторонами на начальном этапе, в надежде, что цифровые решения будут

отражать реальные потребности и предпочтения тех, для кого они предназначены<sup>204,205</sup>.

DHTs обладают уникальным потенциалом для расширения доступа к медицинской помощи в странах со средним и низким уровнем дохода, где меньше инвестиций или инфраструктуры для охраны психического здоровья<sup>206</sup>. Тем не менее недавний обзор по этой теме выявил только 37 соответствующих исследований, опубликованных в этих странах в период с 2016 по 2020 г., причем большинство из них сообщали о результатах практической осуществимости и доступности, а не об эффективности, рентабельности или внедрении<sup>207</sup>. Тем не менее использование смартфонов широко распространено и быстро расширяется в этих странах, а значит, представляет собой перспективный инструмент для сокращения разрыва в области услуг психического здоровья.

На сегодняшний день исследования в странах с низким уровнем ресурсов сосредоточены на изучении лекарств и соблюдения назначений, а также на профилактике рецидивов и повторных госпитализаций<sup>208</sup>, которые являются важными мишенями с трансдиагностическим потенциалом. Лидеры в этой области призывают сосредоточить внимание на науке о данных, распределении задач путем расширения прав и возможностей медицинских работников на раннем вмешательстве как перспективных направлениях<sup>209</sup>. Неиспользованный потенциал для глобального психического здоровья заключается в адаптации существующих цифровых инструментов здравоохранения с убедительными данными об эффективности и выделении ресурсов для определения местной эффективности и путей внедрения. Хотя до настоящего времени это происходило нечасто, недавние исследования в области науки о реализации преподают уроки для этого перевода, предполагая, что контекст, культуру и личные связи нельзя игнорировать при развертывании приложений в новых условиях<sup>158,210,211</sup>.

### **Получатели инноваций: клинические и врачебные факторы**

Хотя клиницисты знают о потенциальных преимуществах DHT, они также обеспокоены рядом факторов, начиная от безопасности применения технологий и заканчивая разрывом терапевтического альянса<sup>212,213</sup>. Кроме того, быстрое развитие цифровых технологий в области психического здоровья представляет собой вызов для клиницистов. Программы медицинского образования часто не охватывают вопросы цифрового психического здоровья, и многие врачи остаются без ресурсов для использования новейших инноваций. В настоящее время появляются образовательные программы, ориентированные на клинические кадры<sup>126</sup>.

С другой стороны, возможно представить в этой области нового члена команды, аналогичного технологу-радиологу или патологу, «цифровому навигатору», который способен поддерживать как клинициста, так и пациента во внедрении цифровой технологии в клиническую помощь<sup>127</sup>. Роль цифрового навигатора будет включать в себя помощь в подборе пациентам полезных приложений, помощь в настройке и устранении неполадок, помощь пациенту в настройке технологии в соответствии с клиническими потребностями, поддержку в дальнейшем использовании и обобщение данных для представления как врачу, так и пациенту. Другой вариант этой концепции – «тренер», который более терпелив и часто используется для стимулирования вовлеченности<sup>214</sup>.

Наряду с кадровыми вопросами, необходимо также определить позиционирование DHT в клиническом рабочем процессе. Хотя загрузить приложение на смартфон относительно просто, недавние обзоры указывают на множество

проблем, связанных с внедрением приложения в клинический рабочий процесс<sup>191,215</sup>. Решение этих проблем является первоочередной и серьезной задачей<sup>216</sup>. При проектировании цифровой психиатрической клиники в Бостоне решающее значение имели новые рабочие процессы, чтобы приложения были основной частью лечения<sup>217</sup>.

В США система здравоохранения Kaiser Permanente сообщила, что благодаря проведению тренингов для врачей по использованию приложений в контексте взаимоотношений по уходу, количество обращений к использованию приложений для лечения психических заболеваний удвоилось с 20 000 в январе 2020 г. до более 44 000 в мае 2020 г.<sup>218</sup> Администрация по делам ветеранов США изложила передовой опыт использования приложений и предложила обучение и ресурсы, чтобы помочь интегрировать свой набор приложений в медицинские учреждения<sup>219</sup>.

Поскольку так мало DHT, обсуждаемых в этой статье, были реализованы в реальную практику, соображения рабочего процесса остаются одними из наименее изученных, но наиболее необходимых факторов для содействия внедрению. DHT, предлагающие немедленную обратную связь для пациентов, интеграцию медицинских записей для врачей и порталы данных для администраторов, обладают потенциалом для лучшего удовлетворения потребностей населения в области здравоохранения.

### **Контекстные факторы**

Пандемия COVID-19 уже изменила контекст для телемедицины и DHTs. Хотя правительства разных стран мира выбирают различные подходы, общими аспектами являются временное увеличение возмещения расходов на телепсихиатрию, снижение некоторых лицензионных требований и отказ от некоторых вопросов ответственности. Пока неясно, станут ли эти нормативные изменения постоянными, и в какой степени недавно расширившееся использование телепсихиатрии может распространиться на такие DHTs, как приложения для смартфонов, чат-боты, виртуальную реальность и социальные сети. Рассмотрение примеров и перенимание моделей из других областей здравоохранения может ускорить процесс создания соответствующей нормативно-правовой базы. Например, дистанционный мониторинг в кардиологии уже хорошо налажен и регулируется, с соответствующими моделями возмещения расходов<sup>220</sup>.

Одна из областей, в которой контекст для DHTs в последнее время продвинулся не так сильно, – это доверие. Доверие со стороны пациентов и врачей к DHTs остается низким, особенно в отношении обмена данными с компаниями<sup>221</sup>. Слабые правила конфиденциальности, а также их ограниченное применение<sup>222,223</sup> еще больше ограничивают доверие. В отчете журнала *Consumer Reports* за 2021 г. были отмечены многочисленные недостатки политики конфиденциальности в популярных приложениях для лечения психических заболеваний<sup>224</sup>, что подчеркивает отсутствие прогресса в обеспечении конфиденциальности/законодательстве.

Кроме того, количество дезинформации о приложениях продолжает создавать проблемы как для врачей, так и для пациентов при оценке их рисков и преимуществ<sup>225</sup>. Для того, чтобы изменить представление о DHT, которое в настоящее время является «беззаконным Диким Западом», необходимо продвигать доказательную базу, а также подвергать цензуре ложные утверждения, которые заслоняют реальные научно обоснованные методы, с которыми пациенты и врачи должны чувствовать себя комфортно, используя их уже сегодня. Хотя развитие нормативных подходов поможет навести порядок и установить доверие, важным шагом будет общее просвещение о рисках и преимуществах как для врачей, так и для пациентов. Такие образова-



тельные программы появляются<sup>127,198,226</sup> и будут продолжать развиваться.

Не все регуляторные препятствия были устранены пандемией COVID-19. Многие ДНТ продолжают существовать вне какого-либо эффективного регулирования, объявляя себя оздоровительным устройством (а не медицинским устройством). При наличии стольких тысяч приложений и появляющихся программ виртуальной реальности, искусственного интеллекта и чат-ботов становится ясно, что необходимы новые подходы к регулированию. В США проводится экспериментальное тестирование новой нормативно-правовой базы под названием «предварительная сертификация», которая переместит большую часть регуляторного бремени на самостоятельную сертификацию разработчиков технологий. Такая система не лишена критики, и ее польза в области психического здоровья остается неясной<sup>227</sup>. Некоторые группы уже выразили обеспокоенность по поводу правил для новых приложений – таких, как приложения для лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, которые одобрены для использования только в сочетании с медикаментозным вспомогательным лечением, но не психотерапией, – которые исключают не назначаемых препаратов специалистов в области психического здоровья<sup>228</sup>. Другие страны также ищут новые пути регулирования ДНТ, разрабатывая политику в Австралии, Великобритании и Европейском Союзе<sup>229</sup>.

Сами рынки приложений служат еще одним источником неформального регулирования ДНТ. Сегодня коммерческие магазины приложений, а именно магазины *Apple iTunes* и *Android Google Play*, участвуют в рекламе, защите конфиденциальности и моделях оплаты, связанных с ДНТ на основе приложений. Предпринимательское инвестирование и стартапы также стали полигоном для новых ДНТ. Опубликованная в этом журнале в 2016 г. статья под метким названием "Технологические гиганты входят в сферу психического здоровья"<sup>230</sup> стала предвестником роста инвестиций со стороны венчурного капитала, предпринимателей и волны стартапов в сфере цифрового психического здоровья. Однако понимание ценности ДНТ и связанных с ними компаний остается труднодостижимым, поскольку необходимые данные о вовлеченности, размерах эффекта, необходимой «дозе» и продолжительности эффекта остаются неизвестными почти для всех ДНТ<sup>231</sup>.

Тем не менее финансирование продолжает расти, и рынок инвесторов теперь сосредоточен на ДНТ, которые могут предложить устойчивую бизнес-модель. Это стимулировало развитие ЦТТ, ориентированных на потребности работников (для работодателей-плательщиков) или предлагающих традиционные телемедицинские услуги, такие как терапия через Интернет, которые были признаны эффективными и рентабельными для улучшения некоторых показателей психического здоровья<sup>232</sup>. Понимание экономической эффективности ДНТ, вероятно, станет новой точкой конкуренции для компаний, поскольку рынки начинают насыщаться предложениями новых продуктов.

Техническая интеграция данных ДНТ представляет собой последнюю проблему, связанную с контекстуальными факторами. Цифровая информация, которая является синонимом для ДНТ, полезна только в той мере, в какой она может интегрироваться между устройствами, сетями и медицинскими учреждениями. Тем не менее большинство приложений сегодня не используют данные из существующих медицинских карт, а прогностические модели, основанные на данных социальных сетей или приложений (активных или пассивных), не интегрируются в клинический визит или историю болезни, в основном из-за технических проблем интеграции при обмене данными между устройствами и системами. Заменяемые медицинские приложения

и повторно используемые технологии (SMART) на ресурсах Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR), часто называемый SMART on FHIR, появился как вероятный стандарт, который может обеспечить конфиденциальность, а также interoperабельность.

Связанная с этим проблема заключается в том, что даже при наличии таких стандартов использование невозможно. Барьеры должны быть преодолены на уровне пациентов, клиницистов и систем. В одном из недавних исследований было показано, что только 1% пациентов в крупной больнице решили связать данные своего приложения с медицинской картой<sup>233</sup>. В апреле 2021 г. в США вступили в силу новые правила по ограничению блокировки информации, и теперь даже записи о психическом здоровье должны передаваться пациентам в электронном виде.

По мере того, как становится все больше данных о психическом здоровье, взаимодействие в экосистеме ДНТ становится еще более важным. Создание новых ДНТ, которые могут соответствовать и взаимодействовать с различными системами данных, является важным первым шагом на пути к созданию следующего поколения полезных технологий.

## Рекомендации по внедрению

Учитывая все вопросы, рассмотренные в этом разделе, становится ясно, что основными ограничивающими факторами цифровой психиатрии являются не сами технологии или инновации, а проблемы, связанные с подготовкой получателей (т.е. пациентов/клиницистов) и контекстом оказания медицинской помощи (например, регулирование). Поэтому самые непосредственные преимущества в этой области могут быть реализованы путем эффективного и этичного использования существующих технологий в реальных условиях. Хотя маловероятно, что существует единое решение этих проблем внедрения, можно рассмотреть различные варианты в зависимости от локальных условий и клинических потребностей.

Используя недавно разработанную модель оценки приложений<sup>7,234</sup> в качестве основы, мы предлагаем следующие рекомендации относительно приоритетных возможностей для развития этой области:

- **Конфиденциальность и безопасность.** Без нового внимания к вопросам конфиденциальности и защиты данных пользователей ДНТ не будут пользоваться доверием, необходимым для распространения. При любых условиях и технологиях обеспечение конфиденциальности остается критически важным. Совместная разработка цифровых решений с конечными пользователями, начиная с основ использования данных, имеет решающее значение.
- **Эффективность.** Все больше данных свидетельствуют о том, что ЦТ являются целесообразными и приемлемыми для людей с проблемами психического здоровья. Аналогичным образом, исследования эффективности показывают, что при идеальных условиях исследования ДНТ могут принести пользу и иметь клиническое применение. Поскольку ДНТ добиваются возмещения расходов или включения в национальные формуляры, необходимость получения высококачественных данных об эффективности больше нельзя игнорировать. Для подтверждения этого необходимы высококачественные исследования, сравнивающие ДНТ с группами активного контроля или плацебо.
- **Вовлеченность.** Загрузки являются плохим показателем вовлеченности приложения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вовлеченность остается ограниченной во всех приложениях. Дополнение использования приложений поддержкой человека, по-видимому, является одним из решений для поддержания вовлеченности, хо-

Таблица 1. Краткие положения, касающиеся распространенных цифровых технологий в области психического здоровья				
Технологии	Основные виды использования	Будущий потенциал	Ключевые вопросы	Приоритетные действия
Психологическая терапия с использованием цифровых технологий	Самоуправление симптомами депрессии и тревоги	Точные вмешательства; профилактическое лечение	Отсутствие вовлеченности; перенасыщенный потребительский рынок; требования, опережающие клинические доказательства	Создание доказательной базы для использования у людей с диагностированными психическими расстройствами
Данные смартфона (активные + пассивные)	Отслеживание настроения и образ жизни у людей с глубокой депрессией, биполярным расстройством и психозом	Машинное обучение для индивидуализированного прогнозирования риска и предоставления целевых вмешательств "точно в срок"	Недостаточная проверка результатов исследований; установление доверия к использованию данных	Стандарты данных для операционной совместимости и проверки; партнерство между промышленностью и наукой по вопросам доступа
Социальные сети	Мониторинг настроения и тревожности на уровне популяции	Мониторинг состояния психического здоровья в режиме реального времени; доступная поддержка сверстников	Предвзятость выборки; доступ к данным компаний социальных сетей; конфиденциальность	Партнерство между промышленностью и наукой и стандарты конфиденциальности
Виртуальная реальность	Терапия воздействием	Более высокая вовлеченность и потенциально более высокая эффективность по сравнению с приложениями	Повышение доступности	Недорогие гарнитуры; расширенные клинические цели
Чат-боты		Повышение доступа к медицинскому обслуживанию	Ограниченный диапазон подходящих ответов	Создание доказательной базы для использования у людей с диагностированными психическими расстройствами

тя это снижает потенциал приложений в качестве масштабируемых и доступных решений для доступа к здравоохранению. Необходимо провести исследование того, почему люди используют ДНТ, и как лучше всего стимулировать достаточное вовлечение.

- *Клиническая интеграция.* Интеграция ДНТ в клиническую практику возможна, но остается обременительной. Создание новых «цифровых» клинических услуг и переосмысление моделей оказания помощи необходимо для полной реализации преимуществ ДНТ. Прогресс в области стандартов, политики и регулирования цифрового здравоохранения более осуществим в эпоху после коронавируса COVID-19, и эта область должна быть готова предложить жизнеспособные решения.

Эти рекомендации применимы ко всем ДНТ, но для каждой технологии существуют особые соображения, которые обобщены в Таблице 1. Понимание будущего потенциала, ключевых вопросов и приоритетных действий наиболее продуктивно в свете вышеприведенного обсуждения проблем, касающихся получателей и контекста.

Роль Интернета и цифровых технологий в обеспечении более широкого доступа к психологическим вмешательствам и психиатрической помощи обсуждается уже давно. Однако только в последние годы возможности, стоимость и доступность вездесущих интернет-устройств (особенно смартфонов) достигли такого уровня, что цифровая психиатрия превратилась из теоретической концепции в реальный вариант дополнения традиционной психиатрической помощи во всем мире.

Развитие смежных технологий, включая искусственный интеллект и алгоритмы машинного обучения, чат-боты и виртуальную реальность, наряду с эмпирическими исследованиями полезности каждой из них в контексте психического здоровья, открывает ряд перспективных направлений. Этому способствовала пандемия COVID-19, которая показала, что цифровые подходы могут предложить определенный уровень адаптивного ухода в условиях, когда доступ к личному обслуживанию невозможен.

Что касается применения ДНТ для клинического лечения долгосрочных психических расстройств, то в настоящее время появилось несколько направлений исследований, посвященных различным заболеваниям, в поддержку исполь-

зования ДНТ для самостоятельного лечения симптомов в качестве дополнения к обычному лечению. Наряду с цифровыми методами лечения также наблюдается прогресс в использовании данных, собранных с помощью смартфонов, для прогнозирования клинических исходов или риска рецидива. Будущие исследования должны быть направлены на объединение этих двух областей, чтобы использовать имеющиеся данные для обеспечения своевременного и целенаправленного дистанционного вмешательства, называемого JTAIs, для предотвращения рецидивов и других неблагоприятных исходов<sup>235</sup>. Наконец, значительный интерес и инвестиции в применение ДНТ в детском и подростковом психическом здоровье должны быть направлены на использование очевидной склонности молодых людей к новым технологиям.

Однако всех вышеупомянутых достижений как в самих технологиях, так и в исследованиях, поддерживающих их, недостаточно для того, чтобы обеспечить реализацию их потенциала в реальных условиях. Вместо этого необходимо рассмотреть ряд подводных камней и возможностей, связанных с внедрением. На уровне пациента необходимо лучше понять, как пользователь взаимодействует с этими технологиями и как это связано с полученными результатами. На уровне поставщиков услуг, для того чтобы интеграция стала возможной, необходимо улучшить обучение персонала психиатрических клиник "назначению" ДНТ, более четко определить место ДНТ в клиническом рабочем процессе и улучшить совместимость новых ДНТ с существующими системами. На уровне политики необходимы дальнейшие действия для обеспечения того, чтобы клинические правила были достаточно гибкими для эффективного внедрения инноваций в медицинские услуги, в то время как для защиты населения и повышения его доверия к этим новым подходам могут потребоваться более строгие правила для коммерческих учреждений.

Каждый из этих вопросов реализации также должен рассматриваться и решаться с пониманием сложных этических проблем, связанных с ДНТ и связанными с ними данными. В целом сейчас кажется неизбежным, что цифровые технологии изменят облик исследований и лечения психического здоровья. Насколько эти изменения будут действительно полезны для людей с психическими расстройствами,

будет зависеть от равного доступа, надежных исследований и этичного, основанного на доказательствах внедрения этих новых технологий в глобальную систему охраны психического здоровья.

## БЛАГОДАРНОСТИ

J. Firth поддержан президентской стипендией Манчестерского университета (P123958) и стипендией UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (MR/T021780/1). J. Torous и M. Keshavan получают поддержку от Фонда психического здоровья. Natalie. J. Torous получает поддержку от Национального института психического здоровья США (K23MH116130) и Фонда Американской психиатрической ассоциации. S. Vucci получает поддержку от Национального института исследований в области здравоохранения (NIHR).

## Библиография

1. Rehm J, Shield KD. Global burden of disease and the impact of mental and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:10.
2. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization, 2020.
3. Keynejad RC, Dua T, Barbui C et al. WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Intervention Guide: a systematic review of evidence from low and middle-income countries. *Evid Based Ment Health* 2018;21:30-4.
4. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Behavioral health workforce report. Rockville: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020.
5. Kinoshita S, Cortright K, Crawford A et al. Changes in telepsychiatry regulations during the COVID-19 pandemic: 17 countries and regions' approaches to an evolving healthcare landscape. *Psychol Med* (in press).
6. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
7. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
8. Carey B. The therapist may see you anytime, anywhere. *New York Times*, February 13, 2012.
9. Silver L. Smartphone ownership is growing rapidly around the world, but not always equally. *Pew Research Center*, February 5, 2019.
10. Young AS, Cohen AN, Niv N et al. Mobile phone and smartphone use by people with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2020;71:280-3.
11. Luther L, Buck BE, Fischer MA et al. Examining potential barriers to mHealth implementation and engagement in schizophrenia: phone ownership and symptom severity. *J Technol Behav Sci* (in press).
12. Torous J, Wisniewski H, Liu G et al. Mental health mobile phone app usage, concerns, and benefits among psychiatric outpatients: comparative survey study. *JMIR Mental Health* 2018;5:e11715.
13. Lecomte T, Potvin S, Corbière M et al. Mobile apps for mental health issues: meta-review of meta-analyses. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e17458.
14. Targum SD, Sauder C, Evans M et al. Ecological momentary assessment as a measurement tool in depression trials. *J Psychiatr Res* 2021;136:256-64.
15. Chevance A, Ravaud P, Tomlinson A et al. Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* 2020;7:692-702.
16. Weizenbaum E, Torous J, Fulford D. Cognition in context: understanding the everyday predictors of cognitive performance in a new era of measurement. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e14328.
17. Lewis S, Ainsworth J, Sanders C et al. Smartphone-enhanced symptom management in psychosis: open, randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2020;22:e17019.
18. Liu G, Henson P, Keshavan M et al. Assessing the potential of longitudinal smartphone based cognitive assessment in schizophrenia: a naturalistic pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2019;17:100144.
19. Parrish EM, Kamarsu S, Harvey PD et al. Remote ecological momentary testing of learning and memory in adults with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2021;47:740-50.
20. Glenn CR, Kleiman EM, Kearns JC et al. Feasibility and acceptability of ecological momentary assessment with high-risk suicidal adolescents following acute psychiatric care. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2020;3:1-7.
21. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.
22. Cohen AS, Cox CR, Masucci MD et al. Digital phenotyping using multimodal data. *Curr Behav Neurosci Rep* 2020;7:212-20.
23. Huckins JF, DaSilva AW, Wang W et al. Mental health and behavior of college students during the early phases of the COVID-19 pandemic: longitudinal smartphone and ecological momentary assessment study. *J Med Int Res* 2020;22:e20185.
24. Wang W, Mirjafari S, Harari G et al. Social sensing: assessing social functioning of patients living with schizophrenia using mobile phone sensing. Presented at the CHI Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
25. Fulford D, Mote J, Gonzalez R et al. Smartphone sensing of social interactions in people with and without schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2021;137:613-20.
26. Miralles I, Granell C, Díaz-Sanahuja L et al. Smartphone apps for the treatment of mental disorders: systematic review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e14897.
27. Baxter C, Carroll JA, Keogh B et al. Assessment of mobile health apps using built-in smartphone sensors for diagnosis and treatment: systematic survey of apps listed in international curated health app libraries. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e16741.
28. Faurholt-Jepsen M, Busk J, Vinberg M et al. Daily mobility patterns in patients with bipolar disorder and healthy individuals. *J Affect Disord* 2020;278:413-22.
29. Jongs N, Jagesar R, van Haren NE et al. A framework for assessing neuropsychiatric phenotypes by using smartphone-based location data. *Transl Psychiatry* 2020;10:211.
30. Henson P, D'Mello R, Vaidyam A et al. Anomaly detection to predict relapse risk in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2021;11:28.
31. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu Rev Neurosci* (in press).
32. Torous J, Staples P, Shanahan M et al. Utilizing a personal smartphone custom app to assess the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) depressive symptoms in patients with major depressive disorder. *JMIR Mental Health* 2015;2:e8.
33. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Beyond smartphones and sensors: choosing appropriate statistical methods for the analysis of longitudinal data. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1669-74.
34. Koppe G, Meyer-Lindenberg A, Durstewitz D. Deep learning for small and big data in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:176-90.
35. Shatte AB, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychol Med* 2019;49:1426-48.
36. Thieme A, Belgrave D, Doherty G. Machine learning in mental health: a systematic review of the HCI literature to support the development of effective and implementable ML systems. *ACM Trans Comput Hum Interact* 2020;27:34.
37. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: a systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry* 2019;76:642-51.
38. Goodday SM, Friend S. Unlocking stress and forecasting its consequences with digital technology. *NPJ Digit Med* 2019;2:75.
39. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
40. Mohr DC, Schueller SM, Tomasino KN et al. Comparison of the effects of coaching and receipt of app recommendations on depression, anxiety, and engagement in the IntelliCare platform: factorial randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2019;21:e13609.
41. Graham AK, Greene CJ, Kwasny MJ et al. Coached mobile app platform for the treatment of depression and anxiety among primary care patients: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:906-14.
42. Arean PA, Hallgren KA, Jordan JT et al. The use and effectiveness of mobile apps for depression: results from a fully remote clinical trial. *J Med Int Res* 2016;18:e330.
43. de Girolamo G, Barattieri di San Pietro C, Bulgari V et al. The acceptability of real-time health monitoring among community participants with depression: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Depress Anxiety* 2020;37:885-97.
44. Kidd SA, Feldecamp L, Adler A et al. Feasibility and outcomes of a multifunction mobile health approach for the schizophrenia spectrum: App4Independence (A4i). *PLoS One* 2019;14:e0219491.

45. Ben-Zeev D, Brian RM, Jonathan G et al. Mobile health (mHealth) versus clinic-based group intervention for people with serious mental illness: a randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2018;69:978-85.
46. Porras-Segovia A, Díaz-Oliván I, Gutiérrez-Rojas L et al. Apps for depression: are they ready to work? *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:11.
47. Marshall JM, Dunstan DA, Bartik W. Clinical or gimmickal: the use and effectiveness of mobile mental health apps for treating anxiety and depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:20-8.
48. Nunes A, Castro SL, Limpo T. A review of mindfulness-based apps for children. *Mindfulness* 2020;11:2089-101.
49. Temkin AB, Schild J, Falk A et al. Mobile apps for youth anxiety disorders: a review of the evidence and forecast of future innovations. *Prof Psychol Res Pract* 2020;51:400-13.
50. Goreis A, Felnhofner A, Kafka JX et al. Efficacy of self-management smartphone-based apps for post-traumatic stress disorder symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci* 2020;14:3.
51. Weisel KK, Fuhrmann LM, Berking M et al. Standalone smartphone apps for mental health – a systematic review and meta-analysis. *NPJ Digit Med* 2019;2:118.
52. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-time adaptive interventions (JITAs) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446-62.
53. Wang L, Miller LC. Just-in-the-moment adaptive interventions (JITAD): a meta-analytical review. *Health Commun* 2020;35:1531-44.
54. Baumel A, Torous J, Edan S et al. There is a non-evidence-based app for that: a systematic review and mixed methods analysis of depression-and anxiety-related apps that incorporate unrecognized techniques. *J Affect Disord* 2020;273:410-21.
55. Lau N, O'Daffer A, Colt S et al. Android and iPhone mobile apps for psychosocial wellness and stress management: systematic search in app stores and literature review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e17798.
56. Singer N. In screening for suicide risk, Facebook takes on tricky public health role. *New York Times*, December 31, 2018.
57. Aschbrenner KA, Naslund JA, Tomlinson EF et al. Adolescents' use of digital technologies and preferences for mobile health coaching in public mental health settings. *Front Publ Health* 2019;7:178.
58. Davidson BI, Shaw H, Ellis DA. Fuzzy constructs: the overlap between mental health and technology "use". *PsyArXiv* 2020;10.31234.
59. Jensen M, George MJ, Russell MR et al. Young adolescents' digital technology use and mental health symptoms: little evidence of longitudinal or daily linkages. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1416-33.
60. Vogel L. Quality of kids' screen time matters as much as quantity. *CMAJ* 2019; 191:E721.
61. Firth J, Torous J, Stubbs B et al. The "online brain": how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* 2019;18:119-29.
62. Birnbaum ML, Ernala SK, Rizvi AF et al. Detecting relapse in youth with psychotic disorders utilizing patient-generated and patient-contributed digital data from Facebook. *NPJ Schizophr* 2019;5:17.
63. Saha K, Torous J, Caine ED et al. Psychosocial effects of the COVID-19 pandemic: large-scale quasi-experimental study on social media. *J Med Int Res* 2020;22:e22600.
64. Sarker A, Lakamana S, Hogg-Bremer W et al. Self-reported COVID-19 symptoms on Twitter: an analysis and a research resource. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27:1310-5.
65. Low DM, Rumker L, Talkar T et al. Natural language processing reveals vulnerable mental health support groups and heightened health anxiety on reddit during COVID-19: observational study. *J Med Int Res* 2020;22: e22635.
66. Saha K, Sugar B, Torous J et al. A social media study on the effects of psychiatric medication use. Presented at the International AAAI Conference on Web and Social Media, Munich, July 2019.
67. Baker JT, Pennant L, Baltrušaitis T et al. Toward expert systems in mental health assessment: a computational approach to the face and voice in dyadic patient-doctor interactions. *Iproceedings* 2016;2:e6136.
68. Reece AG, Danforth CM. Instagram photos reveal predictive markers of depression. *EPJ Data Sci* 2017;6:1-2.
69. Odgers CL, Jensen MR. Annual research review: Adolescent mental health in the digital age: facts, fears, and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:336-48.
70. Abi-Jaoude E, Naylor KT, Pignatiello A. Smartphones, social media use and youth mental health. *CMAJ* 2020;192:E136-41.
71. Alvarez-Jimenez M, Rice S, D'Alfonso S et al. A novel multimodal digital service (Moderated Online Social Therapy+) for help-seeking young people experiencing mental ill-health: pilot evaluation within a national youth mental health service. *J Med Int Res* 2020;22:e17155.
72. Schlosser DA, Campellone TR, Truong B et al. Efficacy of PRIME, a mobile app intervention designed to improve motivation in young people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:1010-20.
73. D'Alfonso S, Phillips J, Valentine L et al. Moderated online social therapy: viewpoint on the ethics and design principles of a web-based therapy system. *JMIR Ment Health* 2019;6:e14866.
74. Hao K. Nearly half of Twitter accounts pushing to reopen America may be bots. *MIT Technol Rev* 2020;6:25.
75. Robinson P, Turk D, Jilka S et al. Measuring attitudes towards mental health using social media: investigating stigma and trivialisation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:51-8.
76. Parrott S, Billings AC, Hakim SD et al. From #endthestigma to #real-man: stigma-challenging social media responses to NBA players' mental health disclosures. *Commun Rep* 2020;33:148-60.
77. Chancellor S, Birnbaum ML, Caine ED et al. A taxonomy of ethical tensions in inferring mental health states from social media. Presented at the Conference on Fairness, Accountability, and Transparency, Atlanta, January 2019.
78. Fiske A, Henningsen P, Buyx A. Your robot therapist will see you now: ethical implications of embodied artificial intelligence in psychiatry, psychology, and psychotherapy. *J Med Int Res* 2019;21:e13216.
79. Abd-Alrazaq AA, Alajlani M, Ali N et al. Perceptions and opinions of patients about mental health chatbots: scoping review. *J Med Int Res* 2021;23:e17828.
80. Henson P, Wisniewski H, Hollis C et al. Digital mental health apps and the therapeutic alliance: initial review. *BJPsych Open* 2019;5:e15.
81. Tremain H, McEnery C, Fletcher K et al. The therapeutic alliance in digital mental health interventions for serious mental illnesses: narrative review. *JMIR Ment Health* 2020;7:e17204.
82. Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. Relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:228-36.
83. Lucas GM, Gratch J, King A et al. It's only a computer: virtual humans increase willingness to disclose. *Comp Hum Behav* 2014;37:94-100.
84. Martínez-Miranda J, Martínez A, Ramos R et al. Assessment of users' acceptability of a mobile-based embodied conversational agent for the prevention and detection of suicidal behaviour. *J Med Syst* 2019;43:1-8.
85. Laranjo L, Dunn AG, Tong HL et al. Conversational agents in health-care: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1248-58.
86. Vaidyam AN, Linggongoro D, Torous J. Changes to the psychiatric chatbot landscape: a systematic review of conversational agents in serious mental illness. *Can J Psychiatry* 2021;66:339-48.
87. Miner AS, Milstein A, Schueller S et al. Smartphone-based conversational agents and responses to questions about mental health, interpersonal violence, and physical health. *JAMA Intern Med* 2016;176:619-25.
88. Vaidyam AN, Wisniewski H, Halamka JD et al. Chatbots and conversational agents in mental health: a review of the psychiatric landscape. *Can J Psychiatry* 2019;64:456-64.
89. Bell IH, Nicholas J, Alvarez-Jimenez M et al. Virtual reality as a clinical tool in mental health research and practice. *Dialog Clin Neurosci* 2020;22:169-77.
90. Freeman D, Reeve S, Robinson A et al. Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol Med* 2017; 47:2393-400.
91. Valmaggia LR, Latif L, Kempton MJ et al. Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: a systematic review of recent evidence. *Psychiatry Res* 2016;236:189-95.
92. Kessler R, Wittchen H, Abelson J et al. Methodological issues in assessing psychiatric disorders with self-reports. In: Stone AA, Turkkan JS, Bachrach CA et al (eds). *The science of self-report: implications for research and practice*. Mahwah: Erlbaum, 2020:229-55.
93. Parsons TD. Virtual reality for enhanced ecological validity and experimental control in the clinical, affective and social neurosciences. *Front Hum Neurosci* 2015;9:660.
94. Maples-Keller JL, Bunnell BE, Kim SJ et al. The use of virtual reality technology in the treatment of anxiety and other psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2017;25:103-13.
95. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.

96. Pot-Kolder RM, Geraets CN, 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.
97. Dellazizzo L, Potvin S, Luigi M et al. A. Evidence on virtual reality-based therapies for psychiatric disorders: meta-review of meta-analyses. *J Med Int Res* 2020;22:e20889.
98. De Carvalho MR, Dias TR, Duchesne M et al. Virtual reality as a promising strategy in the assessment and treatment of bulimia nervosa and binge eating disorder: a systematic review. *Behav Sci* 2017;7:43.
99. Howard MC, Gutworth MB. A meta-analysis of virtual reality training programs for social skill development. *Comp Educ* 2020;144:103707.
100. Chandrasiri A, Collett J, Fassbender E et al. A virtual reality approach to mindfulness skills training. *Virtual Real* 2020;24:143-9.
101. Navarro-Haro MV, Modrego-Alarcón M, Hoffman HG et al. Evaluation of a mindfulness-based intervention with and without virtual reality dialectical behavior therapy® mindfulness skills training for the treatment of generalized anxiety disorder in primary care: a pilot study. *Front Psychol* 2019;10:55.
102. Seabrook E, Kelly R, Foley F et al. Understanding how virtual reality can support mindfulness practice: mixed methods study. *J Med Int Res* 2020;22: e16106.
103. Veling W, Lestestuiver B, Jongma M et al. Virtual reality relaxation for patients with a psychiatric disorder: crossover randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2021;23:e17233.
104. Brown P, Waite F, Rovira A et al. Virtual reality clinical-experimental tests of compassion treatment techniques to reduce paranoia. *Sci Rep* 2020;10:8547.
105. Falconer CJ, Rovira A, King JA et al. Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression. *BJPsych Open* 2016; 2:74-80.
106. Realpe A, Elahi F, Bucci S et al. Co-designing a virtual world with young people to deliver social cognition therapy in early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:37-43.
107. Thompson A, Elahi F, Realpe A et al. A feasibility and acceptability trial of social cognitive therapy in early psychosis delivered through a virtual world: the VEEP study. *Front Psychiatry* 2020; 25:11:219.
108. Fortune Business Insights. Virtual reality market size, share & industry analysis. <https://www.fortunebusinessinsights.com>.
109. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
110. Drissi N, Ouhbi S, Janati Idrissi MA et al. An analysis on self-management and treatment-related functionality and characteristics of highly rated anxiety apps. *Int J Med Inform* 2020;141:104243.
111. Marshall J, Dunstan D, Bartik W. Apps with maps – anxiety and depression mobile apps with evidence-based frameworks: systematic search of major app stores. *JMIR Mental Health* 2020;7:e16525.
112. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
113. Bakker D, Kazantzis N, Rickwood D et al. Mental health smartphone apps: review and evidence-based recommendations for future developments. *JMIR Mental Health* 2016;3:e4984.
114. Wasil AR, Gillespie S, Shingleton R et al. Examining the reach of smartphone apps for depression and anxiety. *Am J Psychiatry* 2020;177:464-5.
115. Jaworski BK, Taylor K, Ramsey KM et al. Exploring usage of COVID Coach, a public mental health app designed for the COVID-19 pandemic: evaluation of analytics data. *J Med Internet Res* 2021;23:e26559.
116. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
117. Wasil AR, Venturo-Conerly KE, Shingleton RM et al. A review of popular smartphone apps for depression and anxiety: assessing the inclusion of evidence-based content. *Behav Res Ther* 2019;123:103498.
118. Liu JY, Xu KK, Zhu GL et al. Effects of smartphone-based interventions and monitoring on bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Psychiatry* 2020;10:272-285.
119. Depp CA, Ceglowski J, Wang VC et al. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015;174:23-30.
120. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Ritz C et al. Daily electronic self-monitoring in bipolar disorder using smartphones – the MONARCA I trial: a randomized, placebo-controlled, single-blind, parallel group trial. *Psychol Med* 2015;45:2691-704.
121. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Christensen EM et al. The effect of smartphone-based monitoring on illness activity in bipolar disorder: the MONARCA II randomized controlled single-blinded trial. *Psychol Med* 2020;50:838-48.
122. Ly KH, Trüschel A, Jarl L et al. Behavioural activation versus mindfulness-based guided self-help treatment administered through a smartphone application: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e003440.
123. Ly KH, Topocco N, Cederlund H et al. Smartphone-supported versus full behavioural activation for depression: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0126559.
124. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:1-9.
125. Roberts AE, Davenport TA, Wong T et al. Evaluating the quality and safety of health-related apps and e-tools: adapting the Mobile App Rating Scale and developing a quality assurance protocol. *Internet Interv* 2021;24:100379.
126. Wisniewski H, Gorrindo T, Rauseo-Ricupero N et al. The role of digital navigators in promoting clinical care and technology integration into practice. *Digit Biomark* 2020;4(Suppl. 1):119-35.
127. Wisniewski H, Torous J. Digital navigators to implement smartphone and digital tools in care. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:350-5.
128. Rauseo-Ricupero N, Henson P, Agate-Mays M et al. Case studies from the digital clinic: integrating digital phenotyping and clinical practice into today's world. *Int Rev Psychiatry* (in press).
129. Colombo D, Palacios AG, Alvarez JF et al. Current state and future directions of technology-based ecological momentary assessments and interventions for major depressive disorder: protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2018;7:233.
130. Dogan E, Sander C, Wagner X et al. Smartphone-based monitoring of objective and subjective data in affective disorders: where are we and where are we going? Systematic review. *J Med Internet Res* 2017;19:e262.
131. Beiwinkel T, Kindermann S, Maier A et al. Using smartphones to monitor bipolar disorder symptoms: a pilot study. *JMIR Mental Health* 2016;3:e2.
132. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M et al. Behavioral activities collected through smartphones and the association with illness activity in bipolar disorder. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016;25:309-23.
133. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M et al. Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015; 17:715-28.
134. Faurholt-Jepsen M, Busk J, Frost M et al. Voice analysis as an objective state marker in bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2016;6:e856.
135. Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M, Chojnacka M et al. Smartphone as a monitoring tool for bipolar disorder: a systematic review including data analysis, machine learning algorithms and predictive modelling. *Int J Med Inform* 2020;138:104131.
136. Stanislaus S, Faurholt-Jepsen M, Vinberg M et al. Mood instability in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives, and healthy control individuals measured daily using smartphones. *J Affect Disord* 2020;271:336-44.
137. Yim SJ, Lui LM, Lee Y et al. The utility of smartphone-based, ecological momentary assessment for depressive symptoms. *J Affect Disord* 2020;274:602-9.
138. Burns MN, Begale M, Duffecy J et al. Harnessing context sensing to develop a mobile intervention for depression. *J Med Internet Res* 2011;13:e55.
139. Faurholt-Jepsen M, Tønning ML, Frost M et al. Reducing the rate of psychiatric Re-ADMISSIONS in bipolar disorder using smartphones – The RADMISS trial. *Acta Psychiatr Scand* 2021;143:453-65.
140. Tønning ML, Faurholt-Jepsen M, Frost M et al. The effect of smartphone-based monitoring and treatment on the rate and duration of psychiatric readmission in patients with unipolar depressive disorder: the RADMISS randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2021;282:354-63.
141. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smart-phone application (SIMPLE) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry* 2015;15:1-9.
142. Ritter PS, Bermpohl F, Gruber O et al. Aims and structure of the German Research Consortium BipoLife for the study of bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2016;4:26.

143. Saunders KE, Cipriani A, Rendell J et al. Oxford Lithium Trial (OxLith) of the early affective, cognitive, neural and biochemical effects of lithium carbonate in bipolar disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:1-5.
144. Kessing LV, Munkholm K, Faurholt-Jepsen J et al. The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015462.
145. Bucci S, Schwannauer M, Berry N. The digital revolution and its impact on mental health care. *Psychol Psychother* 2019;92:277-97.
146. Chivilgina O, Wangmo T, Elger BS et al. mHealth for schizophrenia spectrum disorders management: a systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2020; 66:642-65.
147. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43:1660-6.
148. Adler DA, Ben-Zeev D, Tseng VW et al. Predicting early warning signs of psychotic relapse from passive sensing data: an approach using encoder-decoder neural networks. *JMIR Mhealth and Uhealth* 2020;8:e19962.
149. Ben-Zeev D, Brian R, Wang R et al. CrossCheck: integrating self-report, behavioral sensing, and smartphone use to identify digital indicators of psychotic relapse. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:266-75.
150. Wisniewski H, Henson P, Torous J. Using a smartphone app to identify clinically relevant behavior trends via symptom report, cognition scores, and exercise levels: a case series. *Front Psychiatry* 2019;10:652.
151. Cella M, He Z, Killikelly C et al. Blending active and passive digital technology methods to improve symptom monitoring in early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1271-5.
152. Clarke S, Hanna D, Mulholland C et al. A systematic review and meta-analysis of digital health technologies effects on psychotic symptoms in adults with psychosis. *Psychosis* 2019;11:362-73.
153. Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. Actissist: proof-of-concept trial of a theory-driven digital intervention for psychosis. *Schizophr Bull* 2018; 44:1070-80.
154. Garety P, Ward T, Emsley R et al. Effects of SlowMo, a blended digital therapy targeting reasoning, on paranoia among people with psychosis: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* (in press).
155. Berry N, Machin M, Ainsworth J et al. Developing a theory-informed smartphone app for early psychosis: learning points from a multidisciplinary collaboration. *Front Psychiatry* 2020;11:602861.
156. Gumley A, Bradstreet S, Ainsworth J et al. Early signs monitoring to prevent relapse in psychosis and promote well-being, engagement, and recovery: protocol for a feasibility cluster randomized controlled trial harnessing mobile phone technology blended with peer support. *JMIR Res Protoc* 2020;9: e15058.
157. Mohr DC, Lyon AR, Lattie EG et al. Accelerating digital mental health research from early design and creation to successful implementation and sustainment. *J Med Internet Res* 2017;19:e153.
158. Greenhalgh T, Wherton J, Papoutsi C et al. Analysing the role of complexity in explaining the fortunes of technology programmes: empirical application of the NASSS framework. *BMC Med* 2018;16:66.
159. Camacho E, Levin L, Torous J. Smartphone apps to support coordinated specialty care for prodromal and early course schizophrenia disorders: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e16393.
160. Bardone-Cone AM, Thompson KA, Miller AJ. The self and eating disorders. *J Pers* 2020;88:59-75.
161. Halmi KA. Perplexities of treatment resistance in eating disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:292.
162. Weissman RS, Rosselli F. Reducing the burden of suffering from eating disorders: unmet treatment needs, cost of illness, and the quest for cost-effectiveness. *Behav Res Ther* 2017;88:49-64.
163. Linardon J, Shatte A, Tepper H et al. A survey study of attitudes toward, and preferences for, e-therapy interventions for eating disorder psychopathology. *Int J Eat Disord* 2020;53:907-16.
164. Linardon J, Messer M, Lee S et al. Perspectives of e-health interventions for treating and preventing eating disorders: descriptive study of perceived advantages and barriers, help-seeking intentions, and preferred functionality. *Eat Weight Disord* 2021;26:1097-109.
165. Juarascio AS, Manasse SM, Goldstein SP et al. Review of smartphone applications for the treatment of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2015;23:111.
166. Fairburn CG, Rothwell ER. Apps and eating disorders: a systematic clinical appraisal. *Int J Eat Disord* 2015;48:1038-46.
167. Wasil AR, Patel R, Cho JY et al. Smartphone apps for eating disorders: a systematic review of evidence-based content and application of user-adjusted analyses. *Int J Eat Disord* 2021;54:690-700.
168. Linardon J, Shatte A, Messer M et al. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:994-1007.
169. Linardon J, Shatte A, Rosato J et al. Efficacy of a transdiagnostic cognitive-behavioral intervention for eating disorder psychopathology delivered through a smartphone app: a randomized controlled trial. *Psychol Med* (in press).
170. Wilson GT, Fairburn CC, Agras WS et al. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa: time course and mechanisms of change. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:267-74.
171. Sivyver K, Allen E, Cooper Z et al. Mediators of change in cognitive behavior therapy and interpersonal psychotherapy for eating disorders: a secondary analysis of a transdiagnostic randomized controlled trial. *Int J Eat Disord* 2020;53:1928-40.
172. Juarascio AS, Parker MN, Lagacey MA et al. Just-in-time adaptive interventions: a novel approach for enhancing skill utilization and acquisition in cognitive behavioral therapy for eating disorders. *Int J Eat Disord* 2018;51:826-30.
173. Hildebrandt T, Michaelides A, Mayhew M et al. Randomized controlled trial comparing health coach-delivered smartphone-guided self-help with standard care for adults with binge eating. *Am J Psychiatry* 2020;177:134-42.
174. Hildebrandt T, Michaelides A, Mackinnon D et al. Randomized controlled trial comparing smartphone assisted versus traditional guided self-help for adults with binge eating. *Int J Eat Disord* 2017;50:1313-22.
175. Hendershot CS, Witkiewitz K, George WH et al. Relapse prevention for addictive behaviors. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2011;6:17.
176. Tofighi B, Chemi C, Ruiz-Valcarcel J et al. Smartphone apps targeting alcohol and illicit substance use: systematic search in commercial app stores and critical content analysis. *JMIR mHealth and uHealth* 2019;7:e11831.
177. Institute for Clinical and Economic Review. Digital therapeutics as an adjunct to medication assisted therapy for opioid use disorder. <https://icer.org>.
178. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C et al. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD006611.
179. Staiger PK, O'Donnell R, Liknaitzky P et al. Mobile apps to reduce tobacco, alcohol, and illicit drug use: systematic review of the first decade. *J Med Internet Res* 2020;22:e17156.
180. Nuamah J, Mehta R, Sasangohar F. Technologies for opioid use disorder management: mobile app search and scoping review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e15752.
181. Carreiro S, Newcomb M, Leach R et al. Current reporting of usability and impact of mHealth interventions for substance use disorder: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2020;215:108201.
182. Liao Y, Tang J. Protocol: Efficacy of cognitive behavioural therapy-based smartphone app for smoking cessation in China: a study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e041985.
183. Coughlin LN, Nahum-Shani I, Philyaw-Kotov ML et al. Developing an adaptive mobile intervention to address risky substance use among adolescents and emerging adults: usability study. *JMIR mHealth and uHealth* 2021;9:e24424.
184. Bricker JB, Watson NL, Mull KE et al. Efficacy of smartphone applications for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1472-80.
185. Manning V, Piercy H, Garfield JB et al. Personalized approach bias modification smartphone app ("SWIPE") to reduce alcohol use among people drinking at hazardous or harmful levels: protocol for an open-label feasibility study. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e21278.
186. World Health Organization. Caring for children and adolescents with mental disorders: setting WHO directions. Geneva: World Health Organization, 2003.
187. Punukollu M, Marques M. Use of mobile apps and technologies in child and adolescent mental health: a systematic review. *Evid Based Ment Health* 2019;22:161-6.
188. Hollis C, Falconer CJ, Martin JL et al. Annual research review: Digital health interventions for children and young people with mental health problems – a systematic and meta-review. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:474-503.

189. Grist R, Croker A, Denne M et al. Technology delivered interventions for depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2019;22:147-71.
190. Hill C, Creswell C, Vigerland S et al. Navigating the development and dissemination of internet cognitive behavioral therapy (iCBT) for anxiety disorders in children and young people: a consensus statement with recommendations from the #iCBTLorentz Workshop Group. *Internet Interv* 2018;12:1-10.
191. Peiris D, Miranda JJ, Mohr DC. Going beyond killer apps: building a better mHealth evidence base. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000676.
192. Mohr DC, Riper H, Schueller SM. A solution-focused research approach to achieve an implementable revolution in digital mental health. *JAMA Psychiatry* 2018;75:113-4.
193. Kitson AL, Rycroft-Malone J, Harvey G et al. Evaluating the successful implementation of evidence into practice using the PARIHS framework: theoretical and practical challenges. *Implement Sci* 2008;3:1-2.
194. Roberts ET, Mehrotra A. Assessment of disparities in digital access among Medicare beneficiaries and implications for telemedicine. *JAMA Intern Med* 2020;180:1386-9.
195. Fischer SH, Ray KN, Mehrotra A et al. Prevalence and characteristics of telehealth utilization in the United States. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022302
196. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR et al. Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the COVID-19 pandemic. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*, May 2020.
197. Szinay D, Jones A, Chadborn T et al. Influences on the uptake of and engagement with health and well-being smartphone apps: systematic review. *J Med Internet Res* 2020;22:e17572.
198. Hoffman L, Wisniewski H, Hays R et al. Digital Opportunities for Outcomes in Recovery Services (DOORS): pragmatic hands-on group approach toward increasing digital health and smartphone competencies, autonomy, relatedness, and alliance for those with serious mental illness. *J Psychiatr Pract* 2020;26:80-8.
199. Torous J, Lipschitz J, Ng M et al. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;263:413-9.
200. Baumel A, Muench F, Edan S et al. Objective user engagement with mental health apps: systematic search and panel-based usage analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e17572.
201. Bradway M, Gabarron E, Johansen M et al. Methods and measures used to evaluate patient-operated mobile health interventions: scoping literature review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e16814.
202. Ng MM, Firth J, Minen M et al. User engagement in mental health apps: a review of measurement, reporting, and validity. *Psychiatr Serv* 2019;70:538-44.
203. Pratap A, Neto EC, Snyder P et al. Indicators of retention in remote digital health studies: a cross-study evaluation of 100,000 participants. *NPJ Digit Med* 2020;3:21.
204. Morton E, Barnes SJ, Michalak EE. Participatory digital health research: a new paradigm for mHealth tool development. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66: 67-9.
205. Hetrick SE, Robinson J, Burge E et al. Youth codesign of a mobile phone app to facilitate self-monitoring and management of mood symptoms in young people with major depression, suicidal ideation, and self-harm. *JMIR Ment Health* 2018;5:e9.
206. Rudd BN, Beidas RS. Digital mental health: the answer to the global mental health crisis? *JMIR Ment Health* 2020;7:e18472.
207. Carter H, Araya R, Anjur K et al. The emergence of digital mental health in low-income and middle-income countries: a review of recent advances and implications for the treatment and prevention of mental disorders. *J Psychiatr Res* 2021;133:223-46.
208. Merchant R, Torous J, Rodriguez-Villa E et al. Digital technology for management of severe mental disorders in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:501-7.
209. Naslund JA, Gonsalves PP, Gruebner O et al. Digital innovations for global mental health: opportunities for data science, task sharing, and early intervention. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019;6:337-51.
210. Connolly SL, Hogan TP, Shimada SL et al. Leveraging implementation science to understand factors influencing sustained use of mental health apps: a narrative review. *J Technol Behav Sci* 2020;10:1007.
211. Bird KA, Castleman BL, Denning JT et al. Nudging at scale: experimental evidence from FAFSA completion campaigns. *J Econ Behav Organ* 2019;183: 105-28.
212. Lattie EG, Nicholas J, Knapp AA et al. Opportunities for and tensions surrounding the use of technology-enabled mental health services in community mental health care. *Adm Policy Ment Health* 2020;47:138-49.
213. Lederman R, D'Alfonso S. The digital therapeutic alliance: insights on the effectiveness of online therapy. Presented at the First Annual Symposium on the Digital Therapeutic Alliance, Melbourne, August 2019.
214. Chikersal P, Belgrave D, Doherty G et al. Understanding client support strategies to improve clinical outcomes in an online mental health intervention. Presented at the CHI Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
215. Graham AK, Lattie EG, Powell BJ et al. Implementation strategies for digital mental health interventions in health care settings. *Am Psychol* 2020;75: 1080-92.
216. Schueller SM, Torous J. Scaling evidence-based treatments through digital mental health. *Am Psychol* 2020;75:1093-104.
217. Rodriguez-Villa E, Rauseo-Ricupero N, Camacho E et al. The digital clinic: implementing technology and augmenting care for mental health. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:59-66.
218. Mordecai D, Histon T, Neuwirth E et al. How Kaiser Permanente created a mental health and wellness digital ecosystem. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*, January 2021.
219. Owen JE, Kuhn E, Jaworski BK et al. VA mobile apps for PTSD and related problems: public health resources for veterans and those who care for them. *Mhealth* 2018;4:28.
220. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R et al. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles – ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. *Europace* 2020;22:1742-58.
221. Ghafur S, Van Dael J, Leis M et al. Public perceptions on data sharing: key insights from the UK and the USA. *Lancet Digit Health* 2020;2:e444-6.
222. Parker L, Halter V, Karlychuk T et al. How private is your mental health app data? An empirical study of mental health app privacy policies and practices. *Int J Law Psychiatry* 2019;64:198-204.
223. Stern AD, Gordon WJ, Landman AB et al. Cybersecurity features of digital medical devices: an analysis of FDA product summaries. *BMJ Open* 2019;9: e025374.
224. Germain T. Mental health apps aren't all as private as you may think. *Consumer Reports*, March 2, 2021.
225. Larsen ME, Huckvale K, Nicholas J et al. Using science to sell apps: evaluation of mental health app store quality claims. *NPJ Digit Med* 2019;2:18.
226. Nebeker C, López-Arenas A. Building Research Integrity and Capacity (BRIC): an educational initiative to increase research literacy among community health workers and promotores. *J Microbiol Biol Educ* 2016;17:41-5.
227. Alon N, Stern AD, Torous J. Assessing Food and Drug Administration's riskbased framework for software precertification with top US health apps: quality improvement study. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e20482.
228. Carl JR, Jones DJ, Lindhiem OJ et al. Regulating digital therapeutics for mental health: opportunities, challenges, and the essential role of psychologists. *Br J Clin Psychol* (in press).
229. Rodriguez-Villa E, Torous J. Regulating digital health technologies with transparency: the case for dynamic and multi-stakeholder evaluation. *BMC Med* 2019;17:226.
230. Eyre HA, Singh AB, Reynolds III C. Tech giants enter mental health. *World Psychiatry* 2016;15:21-2.
231. Powell A, Torous J. A patient-centered framework for measuring the economic value of the clinical benefits of digital health apps: theoretical modeling. *JMIR Ment Health* 2020;7:e18812.
232. Mitchell LM, Joshi U, Patel V et al. Economic evaluations of Internet-based psychological interventions for anxiety disorders and depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2021;284:157-82.
233. Gordon WJ, Patel V, Thornhill W et al. Characteristics of patients using patient-facing application programming interface technology at a US health care system. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022408.
234. Lagan S, Emerson MR, King D et al. Mental health app evaluation: updating the American Psychiatric Association's framework through a stakeholderengaged workshop. *Psychiatr Serv* (in press).
235. Torous J, Choudhury T, Barnett I et al. Smartphone relapse prediction in serious mental illness: a pathway towards personalized preventive care. *World Psychiatry* 2020;19:308-9.

DOI:10.1002/wps.20883

# Клиническая характеристика взрослых пациентов с тревогой и связанными расстройствами, направленная на персонализированное ведение

Dan J. Stein<sup>1</sup>, Michelle G. Craske<sup>2</sup>, Barbara O. Rothbaum<sup>3</sup>, Samuel R. Chamberlain<sup>4</sup>, Naomi A. Fineberg<sup>5,6</sup>, Karmel W. Choi<sup>7</sup>, Peter de Jong<sup>8</sup>, David S. Baldwin<sup>4</sup>, Mario Maj<sup>9</sup>

<sup>1</sup>South African Medical Research Council Unit on Risk & Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>2</sup>Department of Psychology and Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, USA; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>4</sup>Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, and Southern Health NHS Foundation Trust, Southampton, UK; <sup>5</sup>School of Life and Medical Sciences, University of Hertfordshire, and Hertfordshire Partnership University NHS Foundation Trust, Hatfield, UK; <sup>6</sup>University of Cambridge Clinical Medical School, Cambridge, UK; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>8</sup>Developmental Psychology, Department of Psychology, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2021;20(3):336-356. doi:10.1002/wps.20919

Перевод: Викторов А.А. (г. Санкт-Петербург)

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

## Резюме

Клинический конструкт "тревожные неврозы" был широким и плохо определенным понятием, так что описание и разграничение специфических тревожных расстройств в DSM-III были важной задачей. Однако тревога и связанные расстройства не только часто коморбидны, но также очень гетерогенны. Таким образом, диагностические руководства обеспечивают только первый шаг к формированию плана ведения пациента, и требуется разработка вспомогательных методов лечения тревожных состояний. Эта статья направлена на систематическое описание важных факторов (доменов) персонализированного ведения взрослых пациентов с тревогой и связанными расстройствами. Мы собрали результаты доступных исследований и рассмотрели релевантные диагностические методы, уделяя особое внимание возможности их использования в рутинной клинической практике. Мы выделили области, где имеющиеся данные позволяют клиницистам персонализировать ведение тревожных состояний, и определили, где таких данных недостаточно. В целом исследование показывает, что мы приближаемся к переходу от стандартных рекомендаций по терапии тревоги и связанных расстройств селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, когнитивно-поведенческой терапией или их комбинацией, к более комплексному подходу, показывающему, что у клинициста есть более широкий спектр доступных методов лечения, и что лечение тревожных состояний может быть персонализировано уже сейчас в некоторых важных аспектах.

**Ключевые слова:** тревога, тревога и связанные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, персонализация лечения, профиль симптомов, клинические субтипы, тяжесть, нейрокогнития, функционирование, качество жизни, личностные черты, психиатрические antecedentes, психиатрическая коморбидность, соматическая коморбидность, семейная история, раннее средовое воздействие, недавние средовые факторы, защитные факторы, дисфункциональные когнитивные схемы.

Тревожные расстройства – самые распространенные психические расстройства, их распространенность в общей популяции достигает 7,3%<sup>1</sup>. Дифференцировка специфических тревожных расстройств в DSM-III была важным шагом к разработке более персонализированного лечения пациентов с тревогой<sup>2</sup>. Например, раньше считали, что пациенты с тревожными расстройствами реагируют преимущественно на ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)<sup>3</sup>. В то же время тревожные расстройства характеризуются значительной коморбидностью и гетерогенны по своей феноменологии и психобиологии. Так, например, социальное тревожное расстройство часто сопровождается генерализованным тревожным расстройством (ГТР)<sup>4</sup>. Хотя существует множество данных об эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и когнитивно-поведенческой терапии в лечении тревожных расстройств, эта гетерогенность может объяснить, почему некоторые пациенты не реагируют на первую линию терапии<sup>5</sup>.

Хотя современные диагностические системы, безусловно, полезны для составления первоначального плана лечения, приходится разрабатывать вспомогательные диагностические методы. Они помогают отойти от гайдлайнов, которые делают упор на СИОЗС и КПТ как первую линию терапии, к более детальной диагностике, которая предоставляет клиницистам больше конкретных рекомендаций и

способствует более персонализированному подходу к терапии пациента. Эта статья направлена на систематическое описание важных факторов (доменов), релевантных для персонализированного ведения пациентов с тревожными расстройствами и связанными состояниями, такими как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (Таблица 1). Для каждого фактора (домена) мы собрали результаты актуальных исследований и рассмотрели релевантные диагностические инструменты, уделяя особое внимание возможности использовать их в рутинной клинической практике. Мы выделили области, где имеющиеся данные позволяют клиницистам персонализировать ведение тревожных состояний, и определили, где таких данных недостаточно. Научная литература, посвященная тревоге, имеет много пересечений с работами о депрессии, поэтому неудивительно, что факторы, описанные в этой работе, сходны с факторами, описанными в предыдущей статье по депрессии.

В соответствии с принципами доказательной медицины, значительные усилия были приложены к поиску биомаркеров тревожного расстройства и связанных состояний. Примечательно, что возникновение и уменьшение страха – это парадигма, лежащая в основе симптомов всех тревожных расстройств, а также концептуализации подходов к лечению. Другие специфические конструкции, такие как когни-



тивная гибкость и ингибиторный контроль, могут быть более актуальными для конкретных заболеваний, таких как ОКР<sup>8</sup>. Эти концепты были отмечены в классификации психических расстройств Национального института психического здоровья США (NIMH) Исследовательских критериев доменов (RDoC)<sup>9</sup>, и способствовали разделению тревожных расстройств в DSM-5 и МКБ-11 на тревожное или связанные со страхом расстройства, обсессивно-компульсивное и связанные расстройства и расстройства, специфически связанные со стрессом (эти термины использованы в МКБ-11).

Несмотря на обилие серьезных работ по нейробиологии тревоги и связанных расстройств, на сегодняшний день не существует достаточно чувствительных и специфических биомаркеров, которые можно использовать в клинической практике. Поэтому мы не рассматриваем подробно биомаркеры в нашей статье. Однако мы предполагаем, что более персонализированный подход к пациентам с тревогой, может быть полезен в поиске биомаркеров, а также для работы над нейробиологией тревоги в целом, учитывая потенциальную ценность более тонких клинических методов оценки гетерогенности расстройства способами, которые могут быть нейробиологически информативными и предсказать реакцию на лечение.

Статья фокусируется на тревоге и связанных расстройствах у взрослых пациентов. Данные заболевания часто имеют раннее начало, и изучение тревоги у детей важно, как с клинической точки зрения, так и с точки зрения общественного здравоохранения, поэтому необходимы дополнительные исследования тревожных расстройств у детей и подростков. Мы также не рассматриваем подробно тревогу, возникающую вторично по отношению к другим психическим расстройствам, таким как депрессивное расстройство, психотические расстройства, тревогу, связанную с другими медицинскими состояниями, или тревогу, связанную с приемом препаратов, несмотря на их клиническое значение. Также мы не рассматриваем подпороговый уровень тревоги и связанных расстройств. Там, где это уместно, рассматриваются культуральные и гендерные вопросы.

## ПРОФИЛЬ СИМПТОМОВ

Тревожные расстройства проявляются тревогой, страхом и/или паническими атаками, часто сопровождаются избегающим поведением или чрезмерной осторожностью по отношению к предполагаемым угрозам. В DSM-5 и МКБ-11 тревожные расстройства включают: агорафобию, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство, элективный мутизм, тревожное расстройство, вызванное разлукой, специфические фобии и социальное тревожное расстройство. ОКР и ПТСР выносятся в отдельную, но тесно связанную группу. В обоих нозологиях диагностика тревожных расстройств предполагает наличие у пациента выраженного или существенного уровня страха или тревоги, которые отличаются от стресс-индуцированной тревоги стойкостью (т.е. длятся несколько месяцев и больше) и уровнем приносимого дискомфорта. В МКБ-10 и DSM-5 тревожные расстройства в первую очередь дифференцируют по предполагаемой угрозе и объектам и ситуациям, вызывающим тревогу или страх. Предполагаемая угроза и связанные стимулы варьируются от жестко ограниченных (например, при специфических фобиях) и ситуативных (агорафобия, тревожное расстройство при разлуке, паническое расстройство и социальное тревожное расстройство) к распространенным на все области жизни (при генерализованном тревожном расстройстве). Таким образом, при малой специфичности тревоги, как симптома, тревожные расстройства могут быть дифференцированы при тщательном изучении ситуаций, при кото-

**Таблица 1. Важные области, требующие оценки при клинической характеристике пациентов с тревожными расстройствами**

Клинические подтипы
Тяжесть симптомов
Нейрокогниция
Функционирование и уровень жизни
Личностные черты
Предшествующие и сопутствующие психиатрические патологии
Сопутствующие соматические расстройства
Семейный анамнез
Ранние средовые факторы
Поздние средовые факторы
Защитные факторы/ устойчивость
Когнитивная дисфункция

рых возникают тревога и избегающее поведение. Например, паническое расстройство возникает из-за интерцептивных сигналов, которые ошибочно оцениваются как вредные, тогда как социальная тревога характеризуется страхом социальных взаимодействий и публичных выступлений, вследствие боязни негативной оценки окружающими. Дифференциальная диагностика тревожных расстройств имеет важное значение для ведения пациента и подбора терапии, поскольку большинство научно обоснованных фармакологических и психологических методов лечения эффективны только при определенных расстройствах.

Наиболее значимые отличия в диагностических критериях между МКБ-11 и DSM-5 у ПТСР. В DSM-5 критерии были существенно расширены, чтобы включить двадцать симптомов в 4 кластера, в попытке охватить весь спектр хронических посттравматических расстройств. В отличие от этого, МКБ-11 упростил диагностические требования к ПТСР до трех основных симптомов, которые наиболее четко отличают это расстройство от других состояний: повторное переживание травмирующего события или событий в настоящем, попытки избежать напоминания о событии и ощущения постоянной угрозы. Данные исследований показывают, что упрощенные критерии МКБ-11 эффективнее помогают диагностировать ПТСР, чем критерии DSM-5. МКБ-11 определяет, что “комплекс ПТСР” состоит из 3 основных симптомов, описанных выше, которые сопровождаются нарушением регуляции аффекта, пониженной самооценкой и трудностями в отношениях с окружающими. Анализ скрытого класса и анализ скрытого профиля подтвердили различия между ПТСР и “комплексом ПТСР”, а также обнаружили связь между сложным ПТСР и травмой в детстве в некоторых исследованиях.

Тревожные расстройства проявляются чувством страха или тревогой. Страх – это эмоциональная реакция на воспринимаемую предсказуемую или неминуемую угрозу, когда мало или совсем нет времени для сознательной разработки стратегии побега, в то время как тревога – это ориентированное на будущее состояние ожидания неопределенных, длительных или отдаленных угроз, когда есть время понять и прочувствовать природу ситуации. Оба состояния предназначены для активации когнитивных, аффективных, физиологических и поведенческих процессов, повышающих безопасность. В случае страха быстрые, непроизвольные физиологические реакции облегчают выбор и выработку соответствующей реакции (борьба или бегство). В то время как тревога активирует физиологическую и когнитивную стратегическую подготовку к борьбе или бег-

ству, если это необходимо. Этот взгляд на страх и тревогу подтверждается моделями континуума неизбежности хищничества животных, которые предполагают различные режимы (от потенциальной угрозы до обнаружения угрозы, до атаки хищника при нападении), каждый из которых приводит к различным четко определенным моделям защитного поведения.

Эти канонические модели универсальны (хотя ответы зависят от вида) и применимы не только к приматам, но и к людям. Оптогенетические исследования у не приматов показывают, что стимулы, аналогичные угрозам до и после столкновения, вызывают активацию вентромедиальной префронтальной коры, гиппокампа и базолатеральной миндалины – областей, участвующих в запоминании угроз, поиске и предотвращении. В цикле режима атаки активируются средняя поясная кора, центральная миндалина, гипоталамус и периакведуктальное серое вещество – области, участвующие в быстром реагировании на угрозу (например, бегство). Аналогичные защитные схемы существуют и у людей: снимки функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показывают, что отдаленная угроза связана с повышенной активностью в вентромедиальной префронтальной коре, и по мере приближения угрозы наблюдается большая активация в периакведуктальном сером веществе среднего мозга. RDoC, в котором используется комплексный подход к психопатологии, опирается на эти модели и предполагает, что «ответы на угрозы с низкой вероятностью качественно отличаются от поведения при высокой вероятности угрозы, которые характеризуют страх».

В то время как прототипы страха и тревоги находятся в разных «местах» в континууме реагирования, клинические проявления более подвижны. Например, восприятие угрозы может быстро измениться с отдаленного на неизбежное с помощью одних только оценок и образов, без изменения внешних обстоятельств. Примером может служить человек с посттравматическим расстройством, который испытывает страшное воспоминание о травме (т.е. о неминуемой угрозе) в разгар тревоги в незнакомой обстановке (т.е. отдаленная угроза). Тревога и страх проявляются в нескольких сферах: поведенческой, физиологической и субъективных ощущениях. Состояния тревоги обычно сопровождаются бдительным, осторожным и избегающим поведением, физиологической готовностью к серьезной опасности (реакция испуга, мышечное напряжение), заявлениями о беспокойстве или озабоченности, а также ощущением надвигающейся или неопределенной угрозы (например, «Что, если я неправильно произнесу слово на званом обеде на следующей неделе – мне будет так неловко» или «Что, если я упаду в обморок в кинотеатре»). Состояния страха сопровождаются поведением побега (или сражения), возбуждением автономной нервной системы, заявлениями о страхе и испуге и ощущением серьезной угрозы (например, «Я умираю» или «Мне нужно выбираться отсюда»).

Примечательно, что эти способы ответа не всегда совпадают<sup>30</sup>. Например, люди могут сообщать о тревоге или страхе при отсутствии физиологических или поведенческих изменений или могут избегать ситуаций, не испытывая чувств тревоги или страха. Даже во время панических атак люди иногда сообщают о страхе без признаков физиологических изменений<sup>31</sup>. Такое несоответствие может быть информативным для выбора лечения. Например, субъективный дистресс при отсутствии физиологических изменений может указывать на ценность когнитивно-ориентированного подхода к лечению, а не биологически ориентированного (такого как регуляция дыхания или фармакотерапия), а избегающее поведение при отсутствии физиологических изменений может указывать на особую ценность экспозиционной терапии. Однако доказательства такого

подбора лечения еще только появляются, поскольку клинические исследования были сосредоточены в первую очередь на конкретных диагнозах и клинических подтипах, а не на детальной оценке конкретного поведения, физиологических параметров или когнитивных оценок.

В клинической практике первым и ключевым шагом в оценке тревоги является постановка диагноза тревожного расстройства на основе профиля симптомов. Диагноз тревожных расстройств у взрослых может быть установлен с помощью клинических интервью. Примерами таких интервью служат: структурированное клиническое интервью для диагностики для DSM-5 (SCID-5)<sup>32</sup>, мини-международное нейропсихиатрическое интервью (MINI)<sup>33</sup>, комплексное международное диагностическое интервью (CIDI)<sup>34</sup>. Интервью по тревоге и связанным расстройствам для DSM-5 (ADIS-5) особенно ориентировано на дифференциальную диагностику тревожных расстройств<sup>35</sup>. Структурированное диагностическое интервью для обсессивно-компульсивных и связанных с ними расстройств может быть полезным для диагностики этих часто упускаемых из виду состояний<sup>36</sup>.

Важно определить, является ли тревожная симптоматика (например, панические атаки) проявлениями другого психического расстройства (например, депрессии или биполярного расстройства). Употребление психоактивных веществ или интоксикация (например, употребление кофеина, стимуляторы) и абстинентный синдром (например, от употребления алкоголя) могут привести к развитию выраженной тревоги. Некоторые медицинские состояния, такие как сердечно-легочные (например, астма), эндокринные (например, заболевание щитовидной железы) и неврологические (например, сложные парциальные припадки) заболевания, также вызывают развитие тревожной симптоматики.

Для выявления тревоги, связанной с заболеваниями, необходимо подробно изучить историю болезни и провести физическое обследование, проанализировать анализы крови (например, уровень тиреотропного гормона) и результаты инструментальных методов диагностики (например, электрокардиография или электроэнцефалография). Хотя структурные (например, воксель-базированная морфометрия) и функциональная МРТ использовались для изучения патофизиологии тревожных расстройств, в настоящее время они не используются в диагностических целях<sup>11,12</sup>.

Данные о недостаточной эффективности диагностики и лечении тревожных расстройств подчеркивают важность скрининга симптомов тревоги<sup>37</sup>. Опросник генерализованного тревожного расстройства-7 (GAD-7)<sup>38</sup> – это опросник, состоящий из 7 пунктов, который был разработан специально для ГТР, но оказался полезен для выявления любого тревожного расстройства с адекватной чувствительностью и специфичностью<sup>39</sup>. Другие инструменты скрининга включают большую шкалу тревоги и депрессии<sup>40</sup> и шкалу общей степени тяжести тревоги (OASIS)<sup>41</sup>, которая включает измерение выраженности избегающего поведения (важная особенность, поскольку уровни тревожности могут быть замаскированы без такого измерения). Шкала Перинатального Скрининга Тревожности подходит в качестве неспецифического скринера для женщин в перинатальном периоде<sup>42</sup>.

Если присутствует тревога или связанное с ней расстройство, можно использовать несколько показателей для оценки профиля тревожной симптоматики. Интервью для определения симптомов настроения и тревоги оценивает все симптомы эмоциональных расстройств по DSM и МКБ, а также другие проявления интернализирующей психопатологии<sup>43</sup>. Каждый пункт оценивается от явно отсутствующего до частично присутствующего (субклинический, подпороговый) и четко присутствующего, что позволяет оценить баллы профиля симптомов. Помимо интервью, существуют анкеты самооценки для каждого тревожного и род-

ственного расстройства, которые предоставляют более подробные профили симптомов. К ним относятся шкалы DSM-5, разработанные для агорафобии, ГТР, ОКР, ПТСР, социального тревожного расстройства и специфической фобии, каждая из которых включает элементы для аффективных состояний страха и тревоги, физиологических, когнитивных и поведенческих симптомов<sup>44</sup>. Было показано, что, за исключением специфической фобии, эти шкалы обладают адекватными сильными психометрическими свойствами<sup>45-52</sup>.

Существует ряд других хорошо проверенных стандартизированных опросников по симптомам. Они включают Пенсильванский опросник для оценки уровня беспокойства<sup>53</sup> для ГТР; обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (Y-BOCS)<sup>54</sup> для ОКР; опросник паники и фобии Олбани для агорафобии<sup>55</sup>; опросник мобильности для агорафобии<sup>56</sup>; шкалу тяжести панического расстройства<sup>57</sup> и шкалу паники и агорафобии<sup>58</sup> для панического расстройства и агорафобии; Опросник посттравматического стресса для DSM-5 (PCL-5)<sup>59</sup> и Шкалу клинической оценки посттравматического стрессового расстройства для DSM-5 (CAPS-5)<sup>60</sup> для посттравматического стрессового расстройства; и «Опросник социальной фобии и тревоги»<sup>61</sup> и «Шкалу социальной тревожности Либовица»<sup>62</sup> для определения социальной фобии. Не существует шкал для каждого типа конкретной фобии, но в этом случае можно использовать Шкалу Оценки Страхов (FSS)<sup>63</sup>, анкету из 51 пункта, в которой респондентам предлагается указать свой дискомфорт или чувство тревоги по каждому из 51 стимула.

Дифференциальная диагностика тревожных расстройств может помочь клиницисту подобрать более эффективную терапию. Конкретные варианты когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) ориентированы на конкретные тревожные расстройства. Имеются существенные доказательства эффективности таких целевых методов лечения<sup>64-66</sup>, и они рекомендуются в качестве психологических методов лечения тревоги и связанных с ней расстройств первой линии в нескольких руководящих организациях, в том числе в Национальном институте здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE)<sup>67</sup>. Например, КПТ для панического расстройства включает в себя интероцептивное воздействие на телесные ощущения, вызывающие страх; КПТ для социального тревожного расстройства включает когнитивную реструктуризацию вокруг размышлений после события; КПТ для генерализованного тревожного расстройства рассматривает метаубеждения о беспокойстве; КПТ для ОКР включает воздействие специфических сигналов, которые вызывают дистресс и побуждение выполнять навязчивые ритуалы, а также профилактику реагирования, направленную на устранение навязчивых состояний; и КПТ для ПТСР включает воздействие воображения или когнитивную переработку в отношении воспоминаний о травме. Таким образом, дифференциальная диагностика облегчает выбор наиболее подходящей формы психотерапии. Даже при использовании трансдиагностической КПТ, многообещающего подхода, ориентированного на конкретные расстройства<sup>68</sup>, клиницисту все равно потребуется реализовывать терапевтические стратегии таким образом, чтобы они учитывали направленность страхов и фобий каждого человека.

С точки зрения фармакотерапии СИОЗС продемонстрировали эффективность при всех основных тревожных и связанных с ними расстройствах. Тем не менее важно дифференцировать различные расстройства по нескольким причинам. Во-первых, рекомендации по фармакотерапии СИОЗС различаются в зависимости от различных тревожных и связанных с ними состояний<sup>69</sup>. Так, например, особенно важно начинать с более низких доз СИОЗС при паническом расстройстве (поскольку стандартные дозы могут быть непереносимы), в то время как более высокая доза и более длительная продолжительность лечения требуются при ОКР. Во-вторых, препараты, отличные от СИОЗС, обладают разной эффективностью при различных тревожных состояниях и связанных с ними расстройствах<sup>69</sup>. Так, например, трициклический антидепрессант имипрамин эффективен при некоторых тревожных и связанных с ними расстройствах (например, ГТР, паническое расстройство, ПТСР), но не при других (ОКР, социальное тревожное расстройство). Бензодиазепин алпразолам эффективен при различных тревожных расстройствах (ГТР, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство), но не при расстройствах, связанных с тревогой (ОКР и ПТСР). Буспирон эффективен при ГТР, но не при других тревожных и связанных с ними расстройствах, в то время как ОКР представляется уникальным среди этих состояний, поскольку он более чувствителен к серотонинергическим, чем к норадренергическим ингибиторам обратного захвата<sup>69</sup>.

Повысить эффективность лечения может помочь сопоставление терапии с кластерами симптомов, учитывая неоднородность, существующую в диагностических метках. Действительно, есть свидетельства того, что клиницисты уже рассматривают кластеры симптомов как более информативные для выбора фармакотерапии в сравнении с диагностическими категориями<sup>70,71</sup>. Например, в выборке из 318 пациентов диагноз ПТСР не был связан с назначением какого-либо конкретного класса лекарств, препараты подбирались по кластеру симптомов: назначение противосудорожных средств было связано с симптомами избегания, назначение антидепрессантов связано с состоянием оцепенения, назначению анксиолитиков при тревоге и назначению стабилизаторов настроения при гипертвуждении<sup>71</sup>. Аналогичным образом, при паническом расстройстве анксиолитики чаще назначались при физических симптомах реакции страха, тогда как антидепрессанты и противосудорожные средства назначались при психологических симптомах. Аналогичное соответствие класса лекарств с кластерами симптомов было найдено для агорафобии, ОКР, социального тревожного расстройства и специфической фобии. Очевидно, что профиль симптомов определяет текущий выбор фармакотерапии врачами, и область персонализированной медицины будет расширена за счет рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения (или нет) такого соответствия профиля симптомов лекарственным средствам.

Тот же аргумент справедлив и для психотерапии, которая была поставлена в тупик использованием методик КПТ (например, дыхательные техники, когнитивная реструктуризация, экспозиционная терапия, профилактика ответных реакций) без учета кластеров симптомов. Были призывы сопоставить основные активные методы терапии с конкретными профилями симптомов (например, дыхательные техники для регуляции возбуждения, когнитивная реструктуризация для когнитивных искажений, терапия воздействия для предотвращения)<sup>72,73</sup>. Это остается важной областью будущих исследований. Тем не менее вполне возможно, что практикующие клиницисты уже адаптируют основные компоненты КПТ к проявлениям симптомов точно так же, как это наблюдается при фармакотерапии.

Тот же аргумент справедлив и для психотерапии, которая была поставлена в тупик использованием методик КПТ (например, дыхательные техники, когнитивная реструктуризация, экспозиционная терапия, профилактика ответных реакций) без учета кластеров симптомов. Были призывы сопоставить основные активные методы терапии с конкретными профилями симптомов (например, дыхательные техники для регуляции возбуждения, когнитивная реструктуризация для когнитивных искажений, терапия воздействия для предотвращения)<sup>72,73</sup>. Это остается важной областью будущих исследований. Тем не менее вполне возможно, что практикующие клиницисты уже адаптируют основные компоненты КПТ к проявлениям симптомов точно так же, как это наблюдается при фармакотерапии.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ

Каждое из тревожных и связанных расстройств характеризуется значительной неоднородностью, из-за чего и были выделены несколько клинических подтипов. Содержание страха или беспокойства (когнитивный компонент), физиологических реакций (таких как паническая атака) и поведенческой реакции (которая часто включает избегающее поведение и может включать опасливое поведение) может

быть полезным при определении наличия или отсутствия определенного клинического подтипа. Кроме того, был принят ряд других подходов к подтипам, в том числе в зависимости от возраста начала и сопутствующих симптомов. Здесь мы рассматриваем основные клинические подтипы ключевых тревожных расстройств.

При ГТР полезно оценить как природу беспокойства, так и диапазон психических (психологических) и соматических (физические) симптомов. Беспокойство может быть сосредоточено на смерти (например, кто-то не звонит, когда он сказал, что предпочел бы умереть), болезни (например, «головная боль означает, что у меня опухоль мозга»), разрушении (например, «протечка в потолке означает, что нужна новая крыша, и если я не сделаю ее вовремя, мой дом будет разрушен»), а иногда на нищете (например, «Если я одолжу сестре деньги, она никогда не перестанет просить, и я разорюсь»). Такие инструменты, как Пенсильванский опросник для оценки уровня беспокойства<sup>53</sup>, оценивают направленность беспокойства у пациентов ГТР, в то время как психические и соматические подшкалы шкалы оценки тревожности Гамильтона (НАМ-А)<sup>74</sup> полезны для оценки спектра симптомов.

Понимание точной природы страха важно для КПТ, которая может сосредоточиться на когнитивной реструктуризации конкретных беспокойств или подверженности определенным видам страхов. С точки зрения фармакотерапии ранее считалось, что трициклические антидепрессанты более полезны при психических симптомах, в то время как бензодиазепины более полезны при соматических симптомах<sup>75</sup>. Тем не менее было относительно мало последующих доказательств, подтверждающих избирательную реакцию психических и соматических симптомов на различные методы фармакотерапии. Ряд лекарств, эффективных при ГТР, влияют как на психические, так и на соматические симптомы<sup>76-79</sup>.

Что касается ОКР, в значительной части литературы подчеркивается, что навязчивые идеи и компульсии, как правило, имеют несколько симптомов, включая мытье, проверку безопасности, упорядочивание предметов и накопительство<sup>80</sup>. Хотя у многих пациентов есть симптомы, которые лежат в разных измерениях, или они испытывают целый ряд симптомов, меняющихся с течением времени, есть некоторые свидетельства того, что плоскость проявления симптомов связана с конкретными психобиологическими характеристиками и может влиять на результаты лечения. В частности, симптомы накопления с меньшей вероятностью будут реагировать на СИОЗС. Необходима дальнейшая работа, чтобы определить, могут ли пациенты с патологическим накопительством, которые не реагируют на СИОЗС, реагировать на дополнение терапии антагонистами дофамина<sup>81</sup>.

Диагноз ОКР может быть установлен на основании опроса пациента о последствиях отказа от навязчивых действий и оценки вероятности того, что ожидаемые последствия действительно произойдут. Возможно, будет полезно спросить пациента, могут ли возникнуть последствия, которых он опасается, для кого-то другого, чтобы оценить их мыслительный процесс без влияния их собственного беспокойства по поводу невыполнения принуждений. ОКР может быть формально оценено с помощью шкалы оценки убеждений Брауна<sup>82</sup>. Пациенты с ОКР с формальной критикой к своему состоянию реже обращаются к психиатру, и могут хуже реагировать на фармакотерапию и психотерапию<sup>83</sup>. Таким пациентам могут потребоваться дополнительные вмешательства, такие как семейная психотерапия<sup>84</sup> и антагонисты дофамина<sup>85</sup>.

Если у пациентов с ОКР есть текущие или прошлые тики, важно определить, являются ли компульсии похожими на тики (например, очищение горла) или направлены на

снижение тревоги (например, мытье рук после ощущения загрязнения). ОКР, связанное с тиками, характеризуется рядом особенностей, включая раннее начало, чаще возникает у мужчин, семейный анамнез тиков и чаще наличие симптомов, связанных с реакцией на раздражитель (или предчувствие сенсорных симптомов) или перфекционизмом. Тяжесть тика может быть формально оценена с помощью ряда мер<sup>86</sup>. Тикоподобные компульсии плохо реагируют на стандартную терапию и могут лучше реагировать на аугментацию антагонистами дофамина<sup>83</sup>.

Был предложен ряд других подтипов ОКР, включая ОКР с ранним началом<sup>83</sup>. Хотя такая работа была полезна для лучшего понимания гетерогенности ОКР, нет достаточных доказательств того, что такое подтипирование имеет клиническую ценность.

Что касается панического расстройства, было обнаружено, что различные панические симптомы могут объединяться в несколько кластеров, включая респираторные, ночные, когнитивные и вестибулярные симптомы<sup>31</sup>. Исследование физиологии дыхания при паническом расстройстве было особенно полезно для углубления понимания нейробиологии этого состояния<sup>87</sup>. Тем не менее нет убедительных доказательств того, что какой-либо из этих подтипов обладает особой психобиологией, равно как и нет убедительных доказательств того, что какой-либо из них обладает избирательным ответом на лечение<sup>88</sup>. Однако возможно, что более обширное исследование приведет к более конкретным рекомендациям по лечению подтипов панического расстройства.

ПТСР диагностируется в DSM-5 с использованием двадцати симптомов, которые делятся на 4 подгруппы, а именно: навязчивое повторное переживание события (5 симптомов), избегающее поведение (два симптома), нарушения когнитивных процессов и эмоционального состояния (7 симптомов) и изменения в возбуждении и реактивности нервной системы (6 симптомов). Хотя уже давно было высказано предположение, что различные проявления ПТСР подкрепляются различными нейробиологическими механизмами<sup>89,90</sup>, похоже, что существуют сильные генетические корреляции между группами симптомов ПТСР и что эффективная фармакотерапия ПТСР уменьшает выраженность симптомов из различных групп<sup>91</sup>. Как отмечалось ранее, назначение противосудорожных препаратов было связано с избегающим поведением, антидепрессантов – с симптомами оцепенения, анксиолитиков – с интрузиями, а стабилизаторов настроения – с гипертвуждением<sup>71</sup>, но необходима дальнейшая работа для наработки доказательной базы для принятия таких решений.

Была выдвинута гипотеза о существовании диссоциативного подтипа ПТСР с характерной нейробиологией<sup>92</sup>. Этот подтип может характеризоваться чрезмерной модуляцией аффекта, а не его демодуляцией с повторным переживанием и симптомами гипертвуждения. Большинство клиницистов оценивают диссоциацию по психиатрическому анамнезу, но может быть полезно использовать формальный инструмент, такой как Шкала диссоциативных переживаний (DES)<sup>93</sup>. DES-II – это самоопросник по 28 пунктам, который оценивает частоту диссоциативных переживаний в повседневной жизни, при этом баллы выше 30 считаются высокими<sup>94</sup>.

Запись сеансов лечения для последующего просмотра может быть полезна для пациентов с симптомами диссоциации, а также частые приостановки, перерывы, более медленное продвижение к содержанию психотравмирующего события, чтобы не перегружать пациента. Кроме того, в соответствии с гипотезой о том, что диссоциация связана с избеганием, есть доказательства того, что при наличии диссоциации когнитивная процессинговая терапия должна включать компонент экспозиции<sup>95</sup>. Конструкция "ком-

плексного ПТСР" по МКБ-11 характеризуется повышенным уровнем ранней детской травмы и диссоциативных симптомов, но необходима дальнейшая работа, чтобы определить, какие конкретные вмешательства улучшат результаты при этом состоянии<sup>96</sup>.

В DSM-IV диагноз социальное тревожное расстройство ставился на основании более обобщенных критериев, относящихся к пациентам с более широким спектром социальных страхов. В DSM-5 был введен диагноз социофобия, для которого характерен страх преимущественно перед публичными выступлениями. Существует мнение, что социальное тревожное расстройство варьируется от страха перед конкретной ситуацией до обширного спектра ситуаций, вызывающих страх, и что болезнь у пациентов с большим спектром страхов протекает тяжелее, и что такие пациенты хуже реагируют на терапию<sup>97</sup>. Предварительные результаты исследований показывают, что пациенты с социальным тревожным расстройством могут реагировать на бета-адреноблокаторы (такие как пропранолол или атенолол)<sup>98</sup>. С другой стороны, СИОЗС могут быть полезны пациентам с любой степенью тяжести социального тревожного расстройства<sup>99</sup>. Когнитивно-поведенческая терапия, по-видимому, эффективна при всех типах социальной тревожности.

Специфические фобии включают тип "животные" (например, пауки, насекомые, собаки), тип "кровь-инъекция-травма" (например, иглы, инвазивные медицинские процедуры), тип "естественная среда" (например, высота, шторм, вода), ситуационный тип (например, самолеты, лифты, закрытые помещения) и «прочие» типы (например, фобическое избегание ситуаций, которые могут привести к удушью, рвоте или заражению болезнью). Экспозиционные техники (техники воздействия?), адаптированные к конкретным фобиям, полезны для этого диапазона типов специфических фобий.

В отличие от других фобий, которые приводят к стойкой тахикардии в ответ на пугающие сигналы, при типе "кровь-инъекция-травма" у некоторых пациентов может наблюдаться дифазная реакция с начальным повышением частоты сердечных сокращений, за которым следует вазогагальная брадикардия и, в некоторых случаях, обморок<sup>100,101</sup>. Если пациенты теряют сознание при воздействии сигналов, экспозиционную терапию можно проводить в положении пациента лежа. Может быть полезно обучение пациентов технике изометрического напряжения мышц, которая может помочь повысить артериальное давление во время воздействия на них сигналов, которых они опасаются<sup>102</sup>.

Ситуативный тип специфической фобии часто пересекается с агорафобией и/или паническим расстройством и поэтому обычно требует когнитивных методов в дополнение к воздействию.

## ТЯЖЕСТЬ

Оценка тяжести симптомов тревоги является важным компонентом обследования пациентов с тревогой или связанными с ней состояниями.

В DSM-5 включены критерии тяжести симптомов для каждого из тревожных и связанных с ними расстройств, а некоторые стандартизированные показатели симптомов широко используются в клинической практике и исследованиях. К ним относятся GAD-7<sup>38</sup> и Пенсильванский опросник оценки уровня беспокойства<sup>53</sup> для ГТР; Y-BOCS<sup>54</sup> для ОКР (Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна); шкала тяжести панического расстройства<sup>57</sup> и шкала паники и агорафобии<sup>58</sup> для панического расстройства; опросник мобильности для агорафобии<sup>56</sup> и Олбанский опросник паники и фобии<sup>55</sup> для агорафобии; PCL-5<sup>59</sup> и CAPS-5<sup>60</sup> для ПТСР; программа обследования страхов<sup>63</sup> для специфиче-

<b>Таблица 2. Инструменты для оценки тяжести тревоги и связанных с ней расстройств</b>	
<b>Агорафобия</b>	
Опросник паники и фобии Олбани для агорафобии <sup>55</sup>	Количество пунктов: 27
	Шкала: 0-8
	Подшкалы: 9
Опросник мобильности для агорафобии <sup>56</sup>	Количество пунктов: 26
	Шкала: 0-5
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,47</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Генерализованное тревожное расстройство</b>	
Генерализованное тревожное расстройство -7 (GAD-7) <sup>38</sup>	Количество пунктов: 7
	Шкала: 0-3
Пенсильванский опросник оценки уровня беспокойства <sup>53</sup>	Количество пунктов: 16
	Шкала: 1-5
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,46</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Обсессивно-компульсивное расстройство</b>	
Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS) <sup>5</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
	Подшкалы: 2
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,48</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Паническое расстройство</b>	
Шкала тяжести панического расстройства <sup>57</sup>	Количество пунктов: 7
	Шкала: 0-4
Шкала паники и агорафобии <sup>58</sup>	Количество пунктов: 13
	Шкала: 0-4
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,47</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)</b>	
Опросник ПТСР для DSM-5 (PCL-5) <sup>59</sup>	Количество пунктов: 20
	Шкала: 1-5
	Подшкалы: 4
Шкала клинической оценки посттравматического стрессового расстройства для DSM-5 (CAPS-5) <sup>60</sup>	Количество пунктов: 30
	Шкала: 1-5 (частота)
	Шкала: 1-5 (интенсивность)
	Подшкалы: 4
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,50</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Специфическая фобия</b>	
Шкала оценки страхов (FSS) <sup>63</sup>	Количество пунктов: 51
	Шкала: 0-6
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4
<b>Социальное тревожное расстройство</b>	
Опросник социальной фобии и тревоги <sup>61</sup>	Количество пунктов: 45
	Шкала: 0-6
Шкала социальной тревожности Либовица <sup>62</sup>	Количество пунктов: 24
	Шкала: 0-3
Критерии тяжести по DSM-5 <sup>44,52</sup>	Количество пунктов: 10
	Шкала: 0-4

ских фобий; опросник социальной тревоги и социофобии<sup>61</sup> и шкала социальной тревожности Либовица<sup>62</sup> для социофобии (Таблица 2).

Измерение тяжести симптомов тревоги полезно по ряду причин. Во-первых, учет всего спектра тяжести симптомов актуален для моделей предоставления лечения, основанных на ступенчатом подходе. Стратифицированная ступенчатая помощь предлагает менее интенсивное лечение (например, цифровую терапию) тем, у кого симптомы менее выражены, в то время как тем, у кого симптомы более выражены, предлагается более интенсивное лечение<sup>103-105</sup>. Интенсивные подходы, включая посещение на дому или госпитализацию, могут быть необходимы при агорафобии, когда пациенты не могут покинуть свой дом, для пациентов с ОКР, когда ритуалы делают их дома небезопасными или препятствуют посещению клиники, или когда они страдают тяжелым пренебрежением к себе в результате своих симптомов, или для пациентов с ПТСР, у которых настолько тяжелые симптомы, что они не могут посещать сеансы амбулаторного лечения.

Во-вторых, определение тяжести симптомов во время лечебных визитов помогает направлять врача и пациента, позволяя им реагировать на утяжеление симптомов и положительно влиять на результаты лечения<sup>106,107</sup>. Были внедрены практические подходы к лечению тревоги как у взрослых, так и у детей на основе шкал, и это обещает способствовать улучшению персонализированного ухода и повышению эффективности лечения<sup>108,109</sup>.

В-третьих, клинические рекомендации по лечению тревожных расстройств могут рекомендовать выбор лечения в зависимости от тяжести симптомов. Это согласуется с высказанным выше замечанием о том, что легкие симптомы могут поддаваться менее интенсивному лечению, в то время как более тяжелые симптомы могут потребовать более интенсивной терапии, включая использование более одного метода лечения.

Тяжесть ГТР может быть оценена с помощью GAD-7 (самоопросник) и оценочной шкалы тревоги Гамильтона (интервью). В GAD-7 баллы 5, 10 и 15 могут быть интерпретированы как обозначающие легкий, умеренный и тяжелый уровни тревоги: увеличение баллов по шкале тесно связано с ухудшением функциональных нарушений и увеличением числа дней нетрудоспособности<sup>39</sup>. В шкале Гамильтона баллы 9, 15 и 24 могут быть интерпретированы как представляющие нижние границы пограничного, легкого и умеренного уровня тревоги соответственно<sup>110</sup>. Увеличение тяжести симптомов линейно связано с увеличением функциональных нарушений в трех областях шкалы инвалидности Шихана (см. ниже)<sup>111</sup>.

Гайдлайн Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) по ведению пациентов с ГТР рекомендует при легкой степени тяжести тревоги первоначально провести период активного мониторинга, так как симптомы часто проходят без необходимости вмешательства. Если симптомы не исчезли после периода активного наблюдения, следует предложить низкоинтенсивные психологические вмешательства (по существу, самопомощь или психолого-педагогические подходы). При наличии выраженных функциональных нарушений или когда симптомы не устранились с помощью низкоинтенсивных психологических вмешательств, следует предлагать либо высокоинтенсивные психологические вмешательства (КПТ или прикладная релаксация), либо медикаментозное лечение (обычно СИОЗС), в зависимости от пожеланий человека<sup>112</sup>.

При ОКР тяжесть симптомов может быть оценена с помощью Y-BOCS: у взрослых баллы 14, 26 и 35 могут указывать на нижние пределы умеренной, среднетяжелой и тяжелой интенсивности симптомов соответственно<sup>113</sup>. Уве-

личение тяжести симптомов, как правило, связано с увеличением уровня инвалидности. Тяжесть симптомов является одним из нескольких важных клинических факторов, которые следует учитывать при выборе лечения<sup>69</sup>. Некоторые гайдлайны указывают, что тяжесть влияет на выбор между фармакотерапией и психотерапией (например, психотерапия является первой линией вмешательства при легкой форме ОКР, а фармакотерапия применяется, когда КПТ не эффективна)<sup>114</sup>, другие гайдлайны указывают, что фармакотерапия и психотерапия могут использоваться независимо от уровня тяжести симптомов при ОКР<sup>69</sup>.

При посттравматическом расстройстве оценка тяжести симптомов может быть сложной, так как требуется комплексно оценить расстройство различных отделов организма. Наиболее широко используемым показателем тяжести симптомов является Шкала клинической оценки посттравматического стрессового расстройства для DSM-5<sup>60</sup>, которая включает 30 пунктов, оценивающих тяжесть симптомов за предыдущую неделю. Пациенты с ПТСР с тяжелыми симптомами могут испытывать больше трудностей во время когнитивно-поведенческой терапии. Однако интенсивные амбулаторные программы, в которых ежедневно участвуют пациенты с ПТСР, могут увеличить показатели удержания до 90%<sup>115,116</sup>, с соответствующим уменьшением как симптомов ПТСР, так и суицидальных мыслей<sup>117</sup>.

## НЕЙРОКОГНИЦИЯ

Нейрокогнития представляет собой один из ключевых механизмов, с помощью которого изменения в структуре и функции мозга в конечном итоге приводят к появлению клинических признаков и симптомов. Находясь ближе к предполагаемому биологическому субстрату и будучи измеримыми с помощью объективных тестов, нейрокогнитивные маркеры могут быть более надежными, последовательными и устойчивыми, чем изменчивая симптоматика расстройства<sup>118-120</sup>. Нейрокогнитивное тестирование у пациентов с ОКР и связанными с ним расстройствами, например, использовалось для характеристики аномалий лобно-височных долей<sup>121</sup>, а также для выявления предполагаемых подтипов с различной структурой мозга, функциями<sup>122</sup>.

Клиническая оценка нейрокогнитивных способностей при тревоге и связанных с ней расстройствах получила импульс благодаря разработке более надежных нейрокогнитивных тестов с адекватной специфичностью и чувствительностью для областей, имеющих отношение к этим состояниям, а также благодаря технологическим достижениям, использование компактных компьютеризированных батарей, которые относительно дешевы и просты в применении с небольшой нагрузкой на пациентов и персонал. Такое тестирование может способствовать оценке и диагностике, а также может использоваться для мониторинга эффективности лечения (хотя некоторые нейрокогнитивные нарушения, по-видимому, не изменяются, когда симптомы реагируют на вмешательство, представляя собой маркеры уязвимости кандидатов, которые также встречаются у бессимптомных родственников первой степени у таких пациентов)<sup>8,123</sup>.

Когнитивные тесты чаще используются при ОКР, чем при других тревожных расстройствах. В систематическом обзоре и метаанализе статей о биомаркерах-кандидатах для ОКР только когнитивные показатели показали убедительные или весьма убедительные подтверждающие результаты (доказательства класса 1 или 2)<sup>124</sup>. Кроме того, оценка с использованием стандартизированных инструментов самоотчета, таких как Инструмент когнитивной оценки навязчивых идей и компульсий (CAIOC-13)<sup>125</sup>, шкала из 13 пунктов, показывает широкий спектр функциональных нарушений при ОКР, которые, как считается, являются следстви-

ем когнитивных трудностей, которые мешают многим аспектам повседневной жизни. Поскольку эти недостатки легко упускаются из виду, недавнее экспертное исследование рекомендовало рутинную когнитивно-функциональную оценку с использованием таких шкал, как САЮС-13, в клинической оценке для пациентов с ОКР<sup>126</sup>.

В будущем есть надежда, что нейрокогнитивное тестирование может быть использовано для выявления тревожных расстройств даже до появления симптомов<sup>126</sup> и для априорного прогнозирования реакции на лечение, улучшения эффективности терапии<sup>124</sup>. Оценка когнитивной гибкости, вероятно, будет иметь особое значение для прогнозирования результатов лечения ОКР. Тем не менее доказательства остаются весьма предварительными, и лишь в нескольких небольших исследованиях ОКР показан общий или дифференциальный ответ на фармакотерапию или КПТ в зависимости от степени когнитивной гибкости при выполнении задач по смене заданий<sup>127</sup>.

## ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И УРОВЕНЬ ЖИЗНИ

Оценка функционирования и качества жизни пациентов с тревожными расстройствами важна по нескольким причинам, рассмотренным в предыдущем разделе о тяжести симптомов. Во-первых, влияние расстройства на эти области помогает определить, следует ли использовать стандартное амбулаторное лечение или требуются более интенсивные подходы. Во-вторых, оценка функционирования и качества жизни является частью медицинской помощи, основанной на измерениях. Имеются убедительные доказательства того, что лечение тревоги и связанных с ней расстройств позитивно влияет на функционирование и повышает уровень жизни<sup>128</sup>. В-третьих, рекомендации по лечению тревожных расстройств могут частично основываться на степени функциональных нарушений. Хотя тяжесть симптомов, функциональные нарушения и качество жизни демонстрируют значительные корреляции, важно отметить, что у любого конкретного пациента они могут быть не полностью согласованы, и, следовательно, каждая конструкция нуждается в независимой оценке<sup>129,130</sup>.

Согласно Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – это восприятие индивидом своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых он живет, и в соответствии с его целями, ожиданиями и проблемами. Таким образом, оценку качества жизни можно отличить от измерения функциональных нарушений и инвалидности, связанной с симптомами, по ее направленности на субъективное переживание удовлетворенности текущим функционированием и сопутствующее чувство общего благополучия.

Оценка качества жизни в идеале должна охватывать как общие, так и конкретные показатели, чтобы обеспечить максимальную чувствительность и обобщаемость. Однако исследования тревожных расстройств, ПТСР и ОКР в основном использовали общие инструменты. Наиболее часто использовались шкала инвалидности Шиэна<sup>131</sup>, Опросник качества жизни и удовлетворенности (Q-LES-Q)<sup>132</sup> и Исследование медицинских результатов по 36 пунктам Краткой формы обследования здоровья (SF-36)<sup>133</sup>, при этом также использовались EuroQoL (EQ-5D)<sup>134</sup> и Инвентаризация качества жизни (QOLI)<sup>135</sup>. Шкалы, специфичные для расстройств, включают САЮС-13<sup>125</sup> для ОКР и обследование здоровья ветеранов Rand 12 (VR-12) для ПТСР<sup>136</sup>.

Некоторые клинические рекомендации по лечению тревоги и связанных с ней расстройств были сосредоточены на функциональных нарушениях. В рекомендациях NICE по ОКР, например, предлагается психологическое лечение низкой интенсивности для пациентов с легкими функциональными нарушениями (или когда пациент предпочитает

этот вид лечения), в то время как СИОЗС или более интенсивная КПТ предлагаются в случае умеренных функциональных нарушений<sup>137</sup>.

## ЛИЧНОСТНЫЕ ЧЕРТЫ

Среди “классических” черт пятифакторной (Большой пятерки) модели личности, нейротизм, который относится к негативной эмоциональности или стойкой склонности к готовности испытать сильные негативные эмоции, показал наиболее устойчивую связь с тревожностью<sup>138</sup>. Невротизм был связан с усилением симптомов общей тревоги, а также симптомов ОКР, панического расстройства, фобий, ПТСР и социального тревожного расстройства. Согласно трехсторонней модели Clark и Watson<sup>139</sup>, нейротизм является основным фактором риска, общим для тревожных и депрессивных расстройств, при этом дополнительный компонент тревожного возбуждения более специфичен для тревожных состояний, а ангедония более характерна для депрессии<sup>140</sup>.

В клиническом контексте понимание степени и истории негативной эмоциональности пациента как фактора уязвимости может помочь контекстуализировать начальное возникновение и поддержание симптомов тревоги. Если нейротизм влияет на текущее преодоление и функционирование, например, усиливая тревогу и связанные с ней расстройства, его уровни могут быть снижены с помощью психологических методов лечения, основанных на принятии и когнитивно-поведенческих подходах, которые специально нацелены на реакцию на негативные эмоции<sup>141</sup>.

Еще одна черта личности из Большой пятерки, экстраверсия, которая относится к общительности и склонности черпать энергию из взаимодействия с другими, имеет клиническое значение для понимания некоторых тревожных расстройств, включая агорафобию, специфическую фобию и социальное тревожное расстройство<sup>138</sup>. Было обнаружено, что социальная тревожность генетически коррелирует со снижением экстраверсии, но не с нейротизмом<sup>142</sup>. Знание уровня экстраверсии пациента может быть особенно полезным при информировании о лечении социальной тревожности, например, при выборе иерархии социальных воздействий.

Пациенты с генерализованной тревожностью, как правило, имеют более высокий уровень ответственности в сравнении со средним<sup>143</sup>. Высокая ответственность может создать как возможности, так и проблемы для соблюдения режима лечения в ходе психотерапии тревожного или связанного с ним расстройства. Это может привести к более высокому уровню выполнения терапевтических домашних заданий, но также к большему беспокойству и озабоченности по поводу назначенных практик или задач. В последнем случае клинические рассуждения предполагают, что может быть полезно четкое обсуждение реалистичных ожиданий и нормализации постепенного прогресса. Высокий уровень ответственности также может указывать на возможность наличия в основе обсессивно-компульсивного расстройства личности и потенциальную ценность методов лечения, разработанных для этого состояния<sup>144</sup>.

В некоторой литературе указывается, что Пять основных личностных черт лучше всего рассматривать в сочетании, когда дело касается тревожных расстройств, при этом более высокие уровни экстраверсии и сознательности связаны с более низким риском развития тревожных расстройств среди лиц с высоким уровнем нейротизма<sup>145</sup>. В соответствии с этим, более высокие уровни ответственности были связаны с более быстрым восстановлением от негативных эмоций у взрослых<sup>146</sup>, возможно, смягчая последствия невротизма.

Таким образом, клиницист должен обращать внимание на различные комбинации Пяти личностных черт. Если паци-

ент демонстрирует высокий невротизм, но низкую ответственность, он/она может подвергаться особому риску возникновения трудностей с регулированием эмоций и, таким образом, эффективнее могут быть стратегии, направленные на улучшение регуляции эмоций, например, диалектическую поведенческую терапию. Напротив, пациент с высоким невротизмом, но также с высокой экстраверсией и ответственностью может извлечь выгоду из стандартных стратегий, таких как когнитивная реструктуризация или воздействие. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, могут ли рекомендации по лечению основываться на оценке Пяти основных признаков.

С точки зрения того, как клиницист должен оценивать личностные черты у тревожного пациента, оценка Пяти основных черт характера была предметом растущего внимания, и доступен ряд проверенных шкал, таких как Инвентаризация личности NEO-3<sup>147</sup> и Инвентаризация Большой пятерки-2<sup>148</sup>. Однако, поскольку эти шкалы являются относительно длинными, клиницисты могут счесть полезным выбрать наиболее релевантные поддомены – такие как невротизм – для оценки или использовать краткие шкалы личностных качеств (например, Десятибалльный показатель Личности<sup>149</sup>). При оценке личности клиницисты должны учитывать потенциальные двунаправленные влияния между личностными чертами и тревогой, поскольку наличие тревоги или связанного с ней расстройства может повлиять на переживание и сообщения о невротизме с течением времени<sup>150</sup>.

Важно отметить, что каждая из Пяти основных личностных черт, как предполагается, состоит из “аспектов”, которые в дальнейшем могут оказаться полезными для понимания развития и поддержания симптомов у пациентов с тревогой. Например, недавние усилия по изучению аспектов личности в рамках невротизма выявили 5 потенциальных поддоменов, включая тревогу, депрессию, склонность к гневу, соматические жалобы и зависть<sup>151</sup>. Детальная оценка личностных аспектов может указывать на конкретные цели вмешательства, которые могут быть продуктивными в ходе психотерапии, такие как решение соматических проблем с помощью стратегий “разум-тело” или снижение уровня тревоги с помощью когнитивно-поведенческих методов.

Наконец, личностные черты могут проявляться в форме расстройств личности, как описано в DSM-5. В частности, расстройства личности кластера С могут быть чрезмерно представлены у пациентов с тревожными расстройствами: они включают избегающее расстройство личности (характеризующееся социальным торможением и чувствительностью к отвержению); зависимое расстройство личности (характеризуется тревогой разлуки и пассивным поведением); и обсессивно-компульсивное расстройство личности (характеризуется сильной потребностью в порядке и контроле). Расстройства личности кластера С, которые сочетаются с тревогой и связанными с ней расстройствами, могут усложнить лечение, например, мешая проведению лечения в случае избегающего расстройства личности или приводя к чрезмерной зависимости в случае зависимой личности. Эти расстройства личности могут быть оценены с помощью Описи личности для DSM-5 (PID-5)<sup>152</sup>.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Многие люди, страдающие тревожными расстройствами, имеют сопутствующие психические заболевания<sup>153</sup>. Тревожные расстройства занимают относительно центральное место в многомерной области психопатологии<sup>154</sup>, и имеются данные о наличии связи между этими расстройствами и другими психическими расстройствами, особенно с депрес-

сией. Как отмечалось ранее, некоторые рассматривают тревожные и депрессивные расстройства как проявления общей интернализирующей психопатологии, которую можно далее разделить на расстройство страха (например, паника, фобия) и дистресса (например, ГТР, ПТСР, депрессия)<sup>155</sup>.

Некоторые авторы выразили озабоченность по поводу того, что сопутствующая патология может быть артефактом наших современных диагностических систем<sup>156</sup>, которую лучше рассматривать как отражение тяжести и/или масштабов основной проблемы, а не как коморбидное возникновение заболеваний. Такая перспектива может подчеркнуть необходимость измерения трансдиагностических конструктов, таких как невротизм. Примечательно, что в DSM-5 наличие панических атак теперь используется в качестве общего спецификатора (например, социальная тревога с паническими атаками или без них) и может быть полезно для сигнализации тяжести различных расстройств.

Средний возраст начала тревожных расстройств наступает раньше, чем у многих других психических расстройств, что приводит к вопросу о том, как часто тревожные расстройства предшествуют сопутствующим заболеваниям. В Всемирном Исследовании психического здоровья (World Mental Health Survey) был выявлен очень ранний средний возраст начала (7–14 лет) для тревоги сепарации и специфической фобии, в то время как ГТР, паническое расстройство и ПТСР имели гораздо более поздний возраст начала (24–50 лет). Тем не менее в большинстве пар сопутствующих заболеваний тревожные расстройства либо сопутствуют, либо предшествуют другому расстройству. Наиболее четкая картина наблюдается в отношении специфической фобии: она возникает первой в 75% пар сопутствующих заболеваний<sup>153</sup>. С этой точки зрения раннее распознавание и лечение тревожных расстройств могут быть ключевыми для предотвращения развития последующих психических заболеваний<sup>157</sup>. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, предотвращает ли лечение специфической фобии возникновение более поздних психиатрических состояний<sup>158</sup>.

Для оценки сопутствующей патологии можно использовать несколько диагностических интервью. SCID-5 полезен, но его проведение занимает около 90 минут и требует значительной подготовки. MINI проводится быстрее, но имеет недостаток в том, что он полностью структурирован. DSM-5 включает “сквозные” показатели симптомов, которые могут быть полезны при скрининге на целый ряд сопутствующих заболеваний. Опросник психиатрического диагностического скрининга (PDSQ)<sup>159</sup> охватывает многочисленные психические расстройства, включая настроение, тревогу, злоупотребление психоактивными веществами, пищевые и соматоформные расстройства.

У людей с тревожным расстройством выявление других психических состояний является ключевым фактором в персонализации ведения. Если эти два состояния считаются независимыми, то оба, скорее всего, потребуют независимого лечения. Если они взаимозависимы, то в игру вступают 5 основных моделей<sup>6</sup>.

Во-первых, последовательная модель: например, у пациента с социальным тревожным расстройством и расстройством, связанным с употреблением психоактивных веществ, стабилизация расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, может быть приоритетом перед коррекцией тревожного расстройства. Во-вторых, иерархически взвешенная модель (одно лечение может устранить основной фактор, такой как невротизм, и, таким образом, улучшить сопутствующие заболевания): например, СИОЗС и/или КПТ могут быть полезны при сопутствующих состояниях тревоги и депрессии. В-третьих, модель, взвешенная по степени тяжести (лечение первичного тревожного состояния может исправить любые вторичные



состояния или последствия): например, если панические атаки приводят к агорафобии, то лечение, направленное на панические атаки, может быть первым шагом к терапии агорафобии. В-четвертых, модель “мотивационного обхода”: например, человек с пограничным расстройством личности, приводящим к сильной тревоге, может быть не мотивирован проходить психотерапию, но может быть готов принимать лекарства от тревоги, что также может оказать положительное влияние на импульсивные черты личности. В-пятых, модель управления рисками: например, если у человека с ПТСР развилось расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, и он проявляет сильную агрессию, то госпитализация и другие соответствующие стратегии, нацеленные на безопасность пациента и семьи, могут быть первоочередной задачей.

Несмотря на наличие существенной доказательной базы по лечению тревожных расстройств, а также растущей доказательной базы по ведению пациентов с сопутствующей патологией, любому конкретному пациенту требуется индивидуальная оценка, взвешивание возможных причинно-следственных моделей для оптимального решения этих проблем.

## СОПУТСТВУЮЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Тревожные расстройства могут возникать как следствие физического расстройства, предшествовать физическому расстройству или быть сопутствующим явлением.

Широкий спектр физических расстройств может привести к симптомам тревоги или усугубить их, с некоторыми признаками специфичности для тревоги и связанных с ней расстройств. Так, например, существуют важные причинно-следственные связи между респираторными заболеваниями и паническим расстройством<sup>87</sup>. Было высказано предположение (хотя оспариваемое), что существуют причинно-следственные связи между паническим расстройством и целым рядом физических состояний, включая пролапс митрального клапана<sup>160</sup> и гипермобильность суставов<sup>161</sup>. Кроме того, особое внимание уделялось роли черепно-мозговой травмы при ПТСР<sup>162</sup> и роли некоторых инфекций при ОКР<sup>163</sup>.

Большинство исследований, посвященных физической сопутствующей патологии при тревожных расстройствах, сосредоточены на сердечно-сосудистых заболеваниях. Метаанализ показал, что у людей с пожизненным диагнозом тревожного расстройства на 60% повышен риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний<sup>164</sup>. Примечательно, что риск тревожного состояния существенно возрастает после острого заболевания, например острого инфаркта миокарда. Осведомленность о событии болезни может сыграть важную роль, поскольку “тихий” инфаркт миокарда (при котором человек не знает о сердечном событии<sup>165</sup>) не сопровождается повышенным риском развития тревожных состояний, в отличие от явного инфаркта. Тревога после инфаркта миокарда, в свою очередь, связана с негативными сердечно-сосудистыми последствиями<sup>166</sup>.

Несмотря на значительное внимание к связи между тревожными расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, наличие причинно-следственной связи еще предстоит доказать. Возможно, что еще более важно, эта ассоциация не является специфичной, поскольку тревожные расстройства связаны с целым рядом физических расстройств, с коэффициентами риска в диапазоне 1,17–1,73 для 10 групп состояний и между 1,13 и 2,40 для отдельных состояний<sup>167</sup>. Связь тревожных расстройств с сердечно-сосудистыми заболеваниями находится только в середине этого диапазона. Другими словами, чрезмерное внимание к сопутствующей патологии тревожных расстройств с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями не оправдано, и внимание следует распространить на другие физические состояния.

Учитывая отсутствие специфичности в ассоциациях тревожных расстройств с физическими заболеваниями, мы подчеркиваем важность скрининга и оценки физических расстройств у всех пациентов с тревогой и связанными с ней расстройствами, а также уделения особого внимания возможности того, что физические условия играют причинную роль в развитии тревожных расстройств, особенно у пациентов с необычными или рефрактерными проявлениями<sup>168</sup>. Более конкретные рекомендации относительно оценки физического состояния были даны при депрессии, которая часто сопровождается тревогой и связанными с ней расстройствами<sup>6</sup>. Эти рекомендации согласуются с общим акцентом на интеграцию психического здоровья в лечение неинфекционных заболеваний, включая выявление и устранение поддающихся изменению факторов риска, таких как употребление табака, нездоровое питание, отсутствие физической активности и вредное употребление алкоголя<sup>169,170</sup>.

Клиницисты должны учитывать, как конкретные симптомы тревоги пациента могут повлиять на взаимодействие с медицинскими учреждениями. Например, беспокойство может привести к тому, что пациенты не обратятся за помощью по поводу симптомов физического здоровья, или затруднить посещение ими медицинских осмотров. С другой стороны, определенные тревожные опасения (например, беспокойство по поводу здоровья) могут привести к многочисленным обращениям к врачу, где чрезмерная диагностика может привести к усилению основных проблем, связанных с тревогой. В этих обстоятельствах могут быть уместны такие меры, как опросник Краткий перечень проблем со здоровьем<sup>171</sup>, и адекватный подбор методов лечения<sup>172</sup>.

Когда педиатрический острый нейропсихический синдром (PANS) подозревается в качестве причины возникновения симптомов ОКР, требуется провести всестороннее психиатрическое и физическое обследование<sup>163</sup>, и в дополнение к стандартным методам лечения ОКР может быть рассмотрена специфическая иммунотерапия<sup>173</sup>. Учитывая высокие показатели совместного возникновения ПТСР и черепно-мозговой травмы, может быть рекомендован скрининг на это состояние у пациентов с ПТСР: появляется все больше литературы, демонстрирующей, что существующие методы лечения ПТСР эффективны в этой популяции<sup>174</sup>, но может потребоваться дополнительное выявление симптомов травмы головного мозга. Оценка и лечение obstructive апноэ во сне может улучшить лечение ПТСР.

В целом наличие сопутствующих физических заболеваний требует целенаправленного лечения. Это может включать мероприятия, ориентированные на конкретные заболевания, а также на формирование здорового образа жизни. Примечательно, что появляется все больше свидетельств того, что занятия физической активностью защищают от тревожных симптомов и расстройств<sup>175</sup>. Однако доказательства эффективности аэробных упражнений, а также ряда подходов к дополнительной и альтернативной медицине в лечении тревоги и связанных с ней расстройств остаются предварительными<sup>176,177</sup>.

## СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

Известно, что тревога и связанные с ней расстройства возникают в семьях, и повышенный риск развития тревожных состояний среди родственных лиц, начиная от ГТР и заканчивая ОКР, фобиями и паническим расстройством, хорошо задокументирован в клинических и популяционных выборках<sup>178</sup>.

Знание семейного анамнеза – где это возможно, включая конкретных пострадавших родственников, их отношения к пациенту, возраст начала и течение расстройства – может помочь клиницисту понять текущее состояние пациента и помочь пациенту контекстуализировать его/ее текущие и прошлые проблемы с тревогой.

Метааналитические данные показывают, что наличие родственника первой степени с любым тревожным расстройством может увеличить развития тревожного расстройства в 4–6 раз. Этот риск может быть аналогичным образом повышен независимо от того, является ли родственник первой степени родителем, братом или сестрой или ребенком, что позволяет предположить, что систематический опрос о ряде членов семьи может быть наиболее информативным. Это семейное накопление тревожных расстройств было в значительной степени обусловлено генетическими факторами, причем исследования близнецов показали, что наследуемость тревожных состояний составляет от 30 до 40%<sup>178</sup>.

Исследования показали, что специфические для расстройств паттерны семейной передачи, при которых семейная история определенного тревожного расстройства более тесно связана с повышенным риском возникновения этого же расстройства, а также других тревожных расстройств или психопатологий. Там, где это уместно, специфичность этого расстройства может быть информативной для дифференциальной диагностики тревожных состояний, поскольку сообщенная история нескольких членов семьи с данным расстройством может указывать на аналогичный диагноз, который следует учитывать. Эта специфичность была продемонстрирована для ОКР, панического расстройства, социального тревожного расстройства и в некоторых случаях ГТР<sup>179</sup>.

Сбор семейного анализа у самих взрослых пациентов является наиболее простым подходом, но такую информацию также можно получить от членов семьи. Исследование, сравнивающее прямое интервью с отчетами членов семьи, показало удовлетворительное согласие между информантами. Данные свидетельствуют о том, что, когда люди положительно подтверждают семейную историю тревожного или связанного с ним расстройства у одного или нескольких своих родственников, эту информацию можно считать достоверной; однако клиницисты должны иметь в виду, что люди могут не знать о тревоге и других психических состояниях у своих родственников, и сообщения могут быть предвзятыми из-за различных характеристик пациентов<sup>180</sup>.

Для повышения точности исследования было рекомендовано использовать несколько информантов, но это может быть сложно в стандартных клинических обследованиях. Относительно короткие инструменты скрининга для семейной психиатрической истории, такие как Скрининг Семейной Истории<sup>181</sup>, занимают от 5 до 20 мин и могут быть более осуществимыми в клинической практике.

Важно отметить, что положительный семейный анамнез был связан не только с развитием тревоги или связанного с ней расстройства в течение всей жизни, но и со значимыми клиническими изменениями в болезни. Например, проспективное когортное исследование показало, что семейный анамнез тревожного расстройства был связан с большей повторяемостью тревоги и ухудшением функционирования, а также с большим количеством посещений врача в течение взрослой жизни<sup>182</sup>. Таким образом, оценка семейного анамнеза может способствовать лучшему прогнозированию и помочь с подбором терапии.

## РАННИЕ СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ

Широкий спектр ранних воздействий окружающей среды был изучен в связи с тревожными расстройствами. К ним относятся перинатальные осложнения, сезон рождения, со-

циально-экономический статус, методы воспитания родителей, инфекции и черепно-мозговая травма. Исследования характеризовались методологическими ограничениями, и выводы остаются предварительными<sup>183-185</sup>. Тем не менее следует особо оценить ряд ранних воздействий на окружающую среду, поскольку они могут повлиять на планирование лечения.

Во-первых, появляется все больше свидетельств того, что острое начало обсессивно-компульсивных симптомов в детском возрасте иногда может быть вызвано стрептококковыми инфекциями (т.е. аутоиммунными психоневрологическими расстройствами, связанными со стрептококковыми инфекциями, PANDAS) или широким спектром других заболеваний (например, PANS). Как отмечалось ранее, при подозрении на PANS требуется всестороннее психиатрическое и физическое обследование<sup>163</sup>, и в таких случаях имеет смысл рассмотреть дополнение стандартного лечения специфической иммунотерапией<sup>173</sup>.

Во-вторых, растущая база фактических данных подтверждает связь между трудностями в раннем детстве и последующим развитием тревожных расстройств. Примеры включают физическое и сексуальное насилие<sup>186,187</sup>, разлуку с родителями<sup>188</sup> и эмоциональное жестокое обращение<sup>189</sup>. Большее количество серьезных невзгод в детстве и подростковом возрасте предсказывало последующее возникновение тревожных расстройств в течение следующих нескольких лет в выборке поздних подростков<sup>190</sup>. Данные Всемирных обследований психического здоровья показывают, что снижение уровня насилия над детьми приводит к снижению распространенности тревожных расстройств на 31%<sup>191</sup>. В литературе по-прежнему изучается ряд вопросов, включая ассоциации различных типов ранних психологических травм с тревогой, возрастом, когда была нанесена психотравма, причинно-следственные связи между такими травмами и развитием тревоги, а также ассоциации детских травм с различными клиническими особенностями тревоги.

Учитывая важность этой связи, оценка истории детских травм должна быть частью комплексной диагностики пациентов с тревожными расстройствами. Как обсуждалось в связи с депрессией, при оценке ранних психологических травм у пациента с тревожностью<sup>6</sup> необходимо учитывать ряд ключевых вопросов. Во-первых, сообщения о неблагоприятных обстоятельствах в значительной степени субъективны, и существует вероятность предвзятого отзыва. Во-вторых, важно исследовать не только произошедшие события, но и ключевые аспекты субъективного опыта и присвоенный смысл. В-третьих, личность и социокультурный фон могут влиять как на опыт, так и на сообщения о детских травмах. Анализ истории детских психотравм, который акцентируется на преодолении трудностей и устойчивости, может быть полезен для решения этих проблем.

Детский опыт заботы и жестокого обращения (СЕСА)<sup>192</sup> представляет собой комплексный опрос для оценки наличия неблагоприятных условий в детстве. Он позволяет подробно собрать информацию, но для его проведения требуется много времени, подготовка интервьюера, а информация о его клинической полезности ограничена. Несколько более коротких анкет для самоотчета были использованы в исследовательских целях и могут быть рассмотрены в клинической практике. К ним относятся более короткий опросник для самоотчета, основанный на СЕСА (СЕСА.Q)<sup>193</sup>, и Опросник детской травмы (СТQ)<sup>194</sup>. Краткая форма СТQ содержит 28 пунктов, оценивающих 5 причин возникновения детских психотравм: эмоциональная холодность, недостаток физических контактов, эмоциональное насилие, физическое насилие и сексуальное насилие.

Существует ряд мер для оценки моделей поведения молодых родителей. Опросник молодых родителей (YPI) используется в схемной терапии и служит полезным спосо-

бом оценки стилей воспитания и того, как они могут быть связаны с ранними неадаптивными схемами индивидуума<sup>195</sup>. В опроснике содержится 72 пункта, которые ретроспективно оценивают воспринимаемый опыт воспитания в отношении каждого воспитателя. Этот показатель предназначен для использования в сочетании со схематическим опросником молодых родителей (YSQ)<sup>196</sup>, в котором оценивается восемнадцать ранних неадаптивных схем воспитания.

Хотя большая часть потенциально значимой доказательной базы базируется на данных работы, посвященной депрессиям<sup>6</sup>, наличие ранних неблагоприятных факторов может повлиять на планирование лечения тревожных расстройств несколькими способами. Во-первых, наличие ранних неблагоприятных последствий может быть связано с преждевременным прекращением лечения, возможно, из-за слабого терапевтического альянса. В таких случаях представляется целесообразным уделять особое внимание совместному принятию решений. Во-вторых, можно рассмотреть конкретные основанные на фактических данных методы психотерапии, разработанные для пациентов с детскими психотравмами, такими как, например, проработка детских травм. В-третьих, возможно, что ранние неблагоприятные условия приводят к снижению реакции на лечение, что указывает на необходимость смены тактики.

## ПОЗДНИЕ СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ

Широкий спектр факторов, вызывающих стресс в окружающей среде, связан с повышением уровня тревожности<sup>197</sup>. К ним относятся статус меньшинства (особенно связанный с риском развития ПТСР, который был обусловлен опытом дискриминации и изоляции), нестабильность доходов, безработица, бездомность, стихийные бедствия, вооруженные конфликты, преступность и переселение.

Люди, имеющие детские психотравмы, больше подвержены тревожным состояниям, развивающимся от более слабых стрессоров (т.е. сенсibilизация к стрессу). Например, данные Национального эпидемиологического обследования по алкоголю и связанным с ним состояниям (NESARC) показали, что степень влияния стрессовых жизненных событий прошлого года на риск развития тревожных расстройств и ПТСР была усилена наличием детских травм, особенно трех или более<sup>198</sup>. На степень влияния так же влияет пол, поскольку для повышения чувствительности к стрессу у женщин по сравнению с мужчинами требовалось меньше основных жизненных стрессоров.

Данные близнецовых исследований показывают, что почти все виды средового влияния подвержены генетическому влиянию (например, генетическая склонность к рисковому поведению может привести к увеличению воздействия опасных сред)<sup>199</sup>. Доказательства влияния генетики на стресс до сих пор слабы, а данные близнецовых исследований указывают на отсутствие умеренных эффектов взаимодействия<sup>200,201</sup>. Полногеномные методы дали многообещающие начальные результаты: например, было обнаружено, что полигенный показатель эмоциональной отзывчивости к окружающей среде взаимодействует с негативным воспитанием, вызывая более выраженную тревожную симптоматику<sup>202</sup>.

Учет непосредственных жизненных стрессоров важен при оценке тревожных расстройств. Полуструктурированные интервью включают в себя Шкалу жизненных событий и трудностей (LEDS)<sup>203</sup>, которая оценивает объективные аспекты жизненных событий и воздействие хронических стрессоров, а также субъективный опыт человека о том, насколько угрожающими или разрушительными они были. Другим полезным инструментом является Интервью Жизненного Стресса Калифорнийского Университета<sup>204</sup>, в котором оценивается как хронический, так и эпизодический стресс, а также оценивается их степень влияния в контексте

других жизненных обстоятельств. Для обоих вариантов интервью требуется подготовка.

Ряд самоопросников для оценки жизненных событий и воздействия хронических стрессоров может быть пригоден для использования в клинической практике. К ним относятся Психиатрическая Эпидемиологическая Исследовательская Шкала (PERI-LES)<sup>205</sup>, Опросник по угрожающим переживаниям (LTE)<sup>206</sup> и Опросник стрессовых жизненных событий (QSLE)<sup>207</sup>. Все они обладают хорошими или сильными психометрическими свойствами. В PERI-LES перечислены 102 события, и он широко использовался в эпидемиологических исследованиях. LTE был специально разработан кратким. Он оценивает всего двенадцать недавних событий в жизни, которые связаны с долгосрочной угрозой. QSLE был разработан, чтобы охватить все периоды жизни, в нем оценивается восемнадцать жизненных событий, которые происходят в детстве, подростковом возрасте и взрослой жизни, и их влияние. Дискриминацию можно оценить с помощью самоопросника Шкала повседневной дискриминации<sup>208</sup>.

Стрессовые жизненные события и хронические стрессоры могут влиять на клиническое ведение несколькими способами. Во-первых, они могут препятствовать самообслуживанию и приверженности/реагированию на медицинскую помощь, особенно в сочетании с высокими личными требованиями (такими как высокие школьные или должностные обязанности)<sup>209</sup>. Например, практика выполнения домашних заданий КПТ может выполняться реже в зависимости от жизненных стрессоров, и, хотя практика когнитивных и поведенческих навыков важна для общих показателей успеха, учет препятствий для выполнения практик необходим для адекватного лечения.

Во-вторых, высокий уровень хронического стресса может привести к стойкой сенсibilизации гипоталамо-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы<sup>210</sup>, тем самым способствуя усилению физиологических и когнитивных нарушений, уже присутствующих у лиц с тревожными расстройствами. Сочетание высокого возбуждения и дефицита внимания может снизить восприятие информации, относящейся к лечению, будь то информация о лекарствах или когнитивных и поведенческих навыках. Стратегии регулирования возбуждения (например, переподготовка дыхания, расслабление мышц, тренировка осознанности) могут иметь особую ценность для человека, сталкивающегося со значительными жизненными стрессорами.

В-третьих, для некоторых людей травматический опыт может потребовать терапии, сфокусированной на травму, нацеленной на навязчивые и тревожные воспоминания, а также на поведенческие и физиологические последствия. С другой стороны, понимание контекстуальных факторов, таких как соседское насилие, может смягчить терапевтический подход к травматизации; например, воздействие *in vivo* на области, которые напоминают о травме, будет противопоказано всякий раз, когда существует вероятность повторной травмы.

В-четвертых, знание о недавних жизненных стрессорах может помочь в подборе психологического лечения. Например, пациенты с паническим расстройством иногда сообщают о медицинских травмах у себя или других членов семьи, которые вызывают у них боязливую реакцию на телесные ощущения. Понимание этих медицинских травм может помочь клиницисту наиболее эффективно адаптировать когнитивную перестройку в отношении личного риска или спроектировать воздействия<sup>211</sup>. Аналогичным образом, пациенты с социальным тревожным расстройством, которые недавно были уволены с работы, могут испытывать повышенное восприятие отвержения, и эта информация может способствовать адаптации практики когнитивных навыков.

## ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ/УСТОЙЧИВОСТЬ

Факторы защиты и устойчивости, как правило, могут быть сгруппированы на индивидуальные личностные черты и на поддерживающие факторы окружающей среды, хотя эти два фактора, вероятно, будут взаимосвязаны, поскольку люди с устойчивыми чертами характера могут самостоятельно выбирать благоприятную среду и вести свою жизнь таким образом, чтобы увеличить устойчивость к стрессу.

Экстраверсия – это индивидуальная черта, которая, как показано, действует как защитный фактор при тревожных расстройствах (см. выше). Одним из аспектов экстраверсии являются положительные эмоции, такие как счастье, радость, заинтересованность, уверенность. Было показано, что они способствуют гибкости мышления и решению проблем, уменьшают физиологические последствия негативных эмоций, создают устойчивые социальные ресурсы, способствуют эффективным стратегиям преодоления и создают условия улучшения эмоционального благополучия<sup>212</sup>.

Высокий уровень позитивного влияния черт характера действовал как защитный фактор в смягчении клинической картины тревожных расстройств в перспективе и как защитный фактор, уменьшая последствия стрессовых жизненных событий и риска развития социального тревожного расстройства<sup>213</sup>. Черты характера, которые, как было показано, снижают риск тревожных расстройств у подростков, включают оптимизм, воспринимаемую компетентность и адекватную самооценку<sup>214</sup>.

В обзоре защитных факторов тревожных расстройств среди взрослых в общей популяции также были выделены уровни физической активности и стили преодоления стрессовых событий (способы реагирования на воспринимаемые стрессоры)<sup>215</sup>.

Благоприятная межличностная среда может выступать в качестве защитного фактора от стрессовых воздействий. Предполагается, что гармоничные межличностные отношения способствуют благополучию за счет расширения социальных контактов и связей, а также доступа к ресурсам. Защитная функция социальной поддержки была продемонстрирована в различных контекстах риска, включая испытанное насилие в детстве<sup>216</sup>. Социальная поддержка также связана со снижением риска развития тревожных расстройств в перспективе<sup>214,217</sup> и может смягчить развитие ПТСР после воздействия травмы. Учитывая роль низкого финансового благополучия в развитии тревожности<sup>197</sup>, неудивительно, что наличие работы коррелирует с уменьшением симптомов депрессии и тревоги и снижением риска самоубийств, особенно среди мужчин<sup>218-220</sup>.

Всестороннее клиническое интервью для пациентов с тревожностью и связанными с ней расстройствами должно охватывать защитные факторы и устойчивость. Как описано в случае с депрессией<sup>6</sup>, аббревиатура SOCIAL помогает выделить основные защитные факторы: Социальные ресурсы, включая друзей, группы и социальное влияние (S); Место работы (оплачиваемое или нет) (O); Детей и семью (C); Доходы и источники материальных ресурсов (I); Способности, внешность, здоровье, свободное время и другие личные ресурсы (A); а также Любовь и секс в интимных отношениях (L)<sup>221</sup>. Более углубленные расспросы по этим темам могут оценить сильные стороны, которые можно использовать на протяжении всего процесса лечения (например, привлечение поддерживающего партнера в аспектах практики когнитивно-поведенческих навыков), а также слабые области, которые необходимо укрепить.

Существует ряд стандартизированных шкал для определения факторов защиты. Положительное влияние признака может быть измерено с помощью Шкалы положительного и отрицательного воздействия (PANAS)<sup>222</sup>, широко исполь-

зуемого инструмента, состоящего из 20 пунктов. Самооценку можно оценить с помощью шкалы самооценки Розенберга<sup>223</sup>, десятибалльной шкалы общей самооценки или самопринятия. Альтернативой им может быть Информационная система измерения результатов (PROMIS)<sup>224</sup>, состоящая из пунктов шкалы для определения чувства смысла и цели (ощущение того, что в жизни есть цель и есть веские причины для жизни, включая надежду, оптимизм, целеустремленность и чувства, что жизнь достойна), положительного влияния (чувства, которые отражают уровень приятного взаимодействия с окружающей средой, такие как счастье, радость, волнение, энтузиазм и удовлетворенность) и самоэффективности (уверенность в способности эффективно справляться с различными стрессовыми ситуациями).

Был разработан ряд шкал самоотчета воспринимаемой устойчивости<sup>225</sup>, которые рекомендованы для использования в клиническом лечении депрессии. К ним относятся шкала устойчивости Коннора-Дэвидсона<sup>226</sup>, 25-балльная шкала личной компетентности, упорства, доверия к своим инстинктам, терпимости к негативным влияниям, принятия изменений, безопасных отношений и духовных влияний, которая чувствительна к изменениям в лечении. Укороченная версия этой шкалы из 10 пунктов может быть более практичной<sup>227</sup>. Краткая шкала устойчивости включает всего 6 пунктов и измеряет способность оправляться от жизненных стрессоров<sup>228</sup>.

Большое количество шкал измеряет социальную поддержку. Например, Многомерная Шкала Воспринимаемой Социальной Поддержки<sup>229</sup>, которая состоит из 12 пунктов и определяет воспринимаемую поддержку со стороны семьи, друзей и значимых других. Другим вариантом является Медицинское Обследование Социальной Поддержки<sup>230</sup>, которое измеряет эмоциональную/информационную поддержку, материальную поддержку и социальное взаимодействие. Кроме того, шкалы PROMIS<sup>224</sup> включают показатели дружеского общения, эмоциональной поддержки, информационной поддержки и инструментальной поддержки.

Навыки преодоления можно измерить с помощью Контрольного списка<sup>231</sup> "Способы преодоления". Несмотря на объем (66 пунктов), эта шкала измеряет мысли и действия, которые люди используют для удовлетворения внутренних или внешних потребностей в конкретных стрессовых ситуациях. Более короткой альтернативой является Краткая ориентация на преодоление проблем, с которыми сталкивался опис<sup>232</sup> (28 пунктов), в которой оценивается проблемно-ориентированное преодоление (например, активное преодоление, планирование, подавление конкурирующих действий, сдерживание и поиск инструментальной социальной поддержки) и эмоционально-ориентированное преодоление (например, поиск эмоциональной социальной поддержки, позитивное переосмысление, принятие, отрицание и обращение к религии). Эти шкалы дают представление о типе навыков преодоления, некоторые из которых являются адаптивными и могут быть усилены, в то время как другие являются неадаптивными (например, принятие желаемого за действительное, отрицание) и могут быть объектом вмешательства.

Наличие защитных факторов или их отсутствие может менять клиническое ведение несколькими способами. Во-первых, те защитные факторы, которые уже присутствуют, могут быть усилены, поощрены и использованы в лечении. Например, поддерживающие близкие люди могут быть включены в процесс лечения, например, когда родные совместно осваивают когнитивно-поведенческие навыки и облегчают практику воздействия *in vivo* для пациентов с агорафобией<sup>233</sup>. Поддерживающие члены семьи могут быть аналогично полезными партнерами для пациентов с ОКР

или ПТСР, поскольку они участвуют в предотвращении воздействия стрессорных факторов, заботясь о том, чтобы исправить чрезмерную тревогу со стороны члена семьи (например, выполнение просьб пациента о чрезмерном мытье из-за опасений загрязнения), поскольку выполнение таких действий непреднамеренно усиливает избегающее поведение<sup>234</sup>. Позитивный аффект может способствовать экспозиционной терапии фобий<sup>235</sup>.

При отсутствии защитных факторов, влияния на эти области могут быть перспективны. По сути, КПТ обеспечивает большую защиту за счет обучения навыкам борьбы со внутренними (т.е. симптомами тревоги) и внешними стрессорами. Создание надежных сетей социальной поддержки может стать целью вмешательства, особенно когда тревога приводит к избегающему поведению и ослабляет социальные связи и поддержку. Новые методы психологических влияний, направленных на повышение чувствительности к вознаграждению, могут быть эффективны у пациентов со сниженным настроением<sup>236,237</sup>, при этом первоначальные результаты показывают эффективность как у тревожных, так и у депрессивных пациентов. Практики, основанные на осознанности, также улучшают положительное влияние<sup>238</sup>.

## КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Тревожные люди проявляют повышенную чувствительность при распознавании, обработке и реагировании на информацию, связанную с угрозой, даже в отсутствие реальной угрозы.

Переоценка угрозы возникает в процессах внимания. Смещение внимания означает, что тревожные люди склонны легко отвлекаться на потенциальные угрозы за счет внимания к другим, возможно, более важным особенностям окружающей среды<sup>239</sup>. В клинически тревожных группах смещение внимания часто зависит от их фокуса внимания (например, социально тревожные люди проявляют смещение внимания для выявления социальных опасностей, в то время как люди с ГТР проявляют более широкое смещение внимания к физическим и социальным угрозам). Смещения внимания включают в себя ряд компонентов, начиная от сенсорно-перцептивных процессов (ранняя обработка и обнаружение стимулов), до внимания (способность обращать внимание на одни стимулы и игнорировать другие), памяти (поддержание и извлечение информации) и исполнительных функции (сложные интегративные процессы и процессы принятия решений).

Кроме того, тревожные люди, как правило, демонстрируют замедленное отвлечение от стимулов, связанных с угрозой. Особый тип смещения в процессе внимания возникает в отношении интероцептивных сигналов. Интероцептивная осведомленность (или осведомленность о внутренних состояниях организма) изучалась в основном у пациентов с паническим расстройством, но интероцептивная чувствительность может повышаться и при других тревожных расстройствах<sup>240,241</sup>. Примечательно, что повышенная интероцептивная чувствительность не приводит к более точной оценке состояния, что может приводить к ошибкам в сообщении о симптомах и неправильной оценке угрозы.

У людей с тревожными расстройствами могут возникать различные смещения внимания, некоторые проявляют большую предвзятость на этапе первоначального обнаружения, у других смещения внимания проявляются на этапе переключения внимания, а у третьих смещения внимания проявляются игнорированием важных стимулов<sup>242,243</sup>. Такие смещения внимания, вероятно, лежат в основе распространенных жалоб на отвлекаемость и плохую концентрацию у людей с ГТР и у лиц, страдающих фобией, когда они сталкиваются со своими опасными ситуациями.

Наряду с концентрированием внимания на угрозе, тревожные индивидуумы также интерпретируют неоднозначные стимулы как угрожающие<sup>244,245</sup>. Смещения внимания, вероятно, влияют на интерпретацию угрозы, которая, в свою очередь, предположительно влияет на внимание к угрозе. Неправильная интерпретация часто наблюдается в ответ на неоднозначные стимулы, например, значения двусмысленных предложений.

Как и в случае с “тревожным” вниманием, “тревожная” интерпретация, как правило, специфично проявляется при разных тревожных расстройствах. Таким образом, люди с паническим расстройством более склонны интерпретировать как угрозу неоднозначные стимулы, связанные с физическими ощущениями, в то время как люди с социальным тревожным расстройством склонны интерпретировать неоднозначные социальные события как более негативные, а умеренно негативные социальные события как более катастрофические в сравнении с другими тревожными пациентами или контрольной группой. Люди с ГТР склонны интерпретировать любые неоднозначные события в целом как угрожающие<sup>20</sup>.

Повышенная чувствительность к тревоге характерна для большинства тревожных расстройств, хотя особенно выражена у пациентов с паническим расстройством<sup>246</sup>. Было показано, что повышенная чувствительность к тревоге является как предиктором развития симптоматики тревоги, так и фактором, способствующим сохранению тревожной симптоматики. Она реагирует на когнитивные, поведенческие и фармакологические вмешательства<sup>246</sup>.

Многие исследовательские инструменты для оценки смещения внимания не подходят для клинической практики. Онлайн- или веб-программы для измерения смещения внимания (описанные ниже) обычно включают тесты на смещение внимания. Более практичными являются стандартизированные шкалы самоотчета, которые измеряют аспекты взаимодействия со стимулами, связанными с угрозой. Одним из примеров является шкала контроля внимания из 20 пунктов<sup>247</sup>, оценивающая фокусировку и переключение внимания.

Опросник Интерпретации<sup>248</sup> оценивает взаимодействие индивидов с неоднозначными социальными сценариями. Этот опросник включает двадцать два неоднозначных сценария (например, “Вы видите, как группа друзей обедает, они замолкают, когда вы приближаетесь”) и 3 интерпретации каждого сценария (т.е. положительная: “Они собираются попросить вас присоединиться”; отрицательная: “Они говорили о вас негативные вещи”; и нейтральная: “Они только что закончили свой разговор”). Участников просят оценить, насколько вероятно, что каждая интерпретация пришла бы им в голову, если бы они оказались в аналогичной ситуации.

Для ОКР Опросник навязчивых убеждений<sup>249</sup> представляет собой опросник по когнитивным предубеждениям, состоящий из 44 пунктов, которые приводят к неправильной интерпретации обычно возникающих навязчивых мыслей как угрожающих. Многомерная оценка интероцептивной осведомленности-2 (МАИЯ-2)<sup>250</sup> представляет собой опросник по состояниям с тридцатью семью пунктами для измерения нескольких аспектов интероцепции путем самоотчета. Индекс чувствительности к тревоге – 3<sup>251</sup> представляет собой шкалу из 18 пунктов с тремя подшкалами, представляющими физические проблемы (например, смерть, обморок), когнитивные проблемы (например, потеря контроля) и социальные проблемы (например, смущение), связанные с тревогой и связанными с ней симптомами.

КПТ при ОКР направлена на когнитивные предубеждения в отношении угрозы. Психообразование, начальная терапевтическая стратегия, обычно включает информацию, предназначенную для исправления ошибочных представле-

ний, особенно о симптомах тревоги. Когнитивная реструктуризация обучает навыкам выявления завышенных оценок опасности и способам балансирования оценок с более обоснованными интерпретациями. Экспозиционная терапия нацелена на исправление ошибок прогнозирования (т.е. нарушение негативных ожиданий) посредством непосредственного опыта. Высокий уровень неправильной оценки угрозы может указывать на необходимость проведения КПТ, хотя нет достаточных доказательств соответствия подхода к лечению (медикаментозное лечение против КПТ по сравнению с другими психотерапиями) к таким когнитивным предубеждениям. Фактически только одно исследование показало, что более высокие баллы по чувствительности к тревоге предсказывали более слабую реакцию как на КПТ, так и на медикаментозную терапию<sup>252</sup>.

Программы модификации предубеждений появились как более целенаправленное лечение когнитивных предубеждений. Методика тренировки внимания<sup>253</sup> состоит из упражнений на слуховое внимание, которые требуют от людей овладения навыками исполнительного контроля, включая избирательное внимание, разделенное внимание и переключение внимания, чтобы уменьшить негибкое сосредоточенное на себе внимание, предвзятое внимание, ориентированное на угрозу, беспокойство и размышления. Эта методика продемонстрировала эффективность при тревожных расстройствах<sup>254</sup>. Тренировка смещения внимания (т.е. тренировка смещения внимания от стимулов, связанных с угрозой, к нейтральным или позитивным стимулам путем усиления выбора точечного воздействия) и тренировка смещения интерпретации (т.е. Обучение нейтральной или позитивной интерпретации неоднозначных сценариев путем усиления выбора слов) также имеют доказательную базу. Однако, хотя такое обучение оказывает сильное влияние на смещение внимания или интерпретации как таковое, исследования, как правило, показывают небольшие размеры влияния на симптомы тревоги<sup>255,256</sup>.

Понимание когнитивных предубеждений также имеет отношение к подходам фармакотерапии, особенно когда пациенты считают, что их телесные ощущения указывают на травму или опасность, что может привести к чрезмерному страху перед лекарствами и их побочными эффектами. В этих сценариях могут быть рекомендованы дифференцированные подходы к лечению.

Когнитивные предубеждения, связанные с угрозой, могут незаметно влиять на способы получения и кодирования информации, так что то, что является благоприятными комментариями врача, может быть легко неверно истолковано как угроза пациенту. Осторожность в представлении информации с учетом предубеждений пациента может быть полезной.

Есть некоторые доказательства того, что изменение когнитивных предубеждений улучшает терапевтические результаты, особенно при расстройствах социальной тревожности<sup>257-259</sup> и паническом расстройстве<sup>64</sup>. Следовательно, отсутствие изменений в когнитивных процессах может быть показателем плохой реакции на лечение и необходимости переоценки подхода к лечению. Данные о влиянии фармакотерапии тревожных расстройств на когнитивную сферу по-прежнему находятся в стадии ранних исследований.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Цель этой статьи – описать систематически важные области, которые имеют отношение к персонализации лечения тревожных расстройств. Тщательная оценка симптомов тревоги для обеспечения надлежащего клинического диагноза имеет ключевое значение, учитывая, что большинство доказательств в этой области основано на иссле-

дованиях конкретных расстройств. Тем не менее растет число работ, подтверждающих мнение о том, что оценка других областей также полезна при принятии клинических решений.

Данные приведенных в этой статье исследований свидетельствуют о том, что мы начинаем переходить от простых рекомендаций лечить тревогу и связанные с ней расстройства с помощью СИОЗС, КПТ или их комбинации к более сложному подходу, который подчеркивает, что у врача есть все более широкий спектр доступных методов лечения и что лечение тревоги и связанных с ней расстройств может быть персонализировано в ряде важных аспектов.

Этот обзор того, что известно в настоящее время, а также ключевых областей для будущих исследований, представляется своевременным и ценным по ряду причин. Во-первых, он согласуется с растущим возрождением интереса к созданию персонализированной психиатрии и с аналогичными обзорами в других важных областях психиатрии<sup>6,260</sup>. Во-вторых, он согласуется с систематической работой по определению результатов лечения и может помочь определить переменные для потенциального включения в сложные прогностические модели, включая машинные подходы к обучению<sup>261,262</sup>. В-третьих, в литературе предлагается ряд клинически осуществимых мер, включая шкалы самоотчета, которые потенциально могут быть включены в будущие наблюдательные или интервенционные исследования. В-четвертых, в обзоре определен ряд шкал, которые могут начать использоваться клиницистами на практике, поскольку они пытаются персонализировать лечение тревоги и связанных с ней расстройств, признавая, что для подтверждения их использования необходимы дополнительные исследования.

Ряд потенциальных критических замечаний в отношении нашего подхода здесь заслуживают обсуждения. Во-первых, можно утверждать, что клиницисты уже осведомлены о неоднородности тревоги и связанных с ней состояний. Хотя это, безусловно, верно, систематических усилий по предоставлению клиницисту практических способов оценки такой неоднородности не предпринимается. Во-вторых, можно утверждать, что использование формальных оценок не является практичным или эффективным в стандартной клинической практике. Однако, даже если клиницисты не всегда формально полагаются на диагностические критерии, внедрение надежной нозологической системы благотворно повлияет на подход клиницистов к оценке, и существует растущая доказательная база, свидетельствующая о ценности регулярного мониторинга исходов тревожных расстройств<sup>106,107</sup>. В-третьих, можно утверждать, что в конечном счете для оптимальной персонализации управления тревогой и связанными с ней расстройствами необходим трансляционный нейробиологический подход. Наша цель, безусловно, состоит не в том, чтобы преуменьшить важность такой работы, а скорее в том, чтобы утверждать, что уточнение клинической оценки может внести полезный вклад как в нейробиологическую, так и в интервенционную работу в будущем.

Ключевым вопросом, который возникает в результате этого и аналогичных обзоров, является обилие и сложность имеющихся соответствующих мер. Это изобилие создает ряд важных проблем для диагностики<sup>263</sup>. Во-первых, даже если клиницисты согласны с важностью оценки конкретной конструкции, использование различных инструментов может привести к разногласиям в выводах. Во-вторых, меры могут дать информацию, которую клиницистам трудно интерпретировать, и поэтому могут укрепить мнение о том, что клиническое суждение более полезно, чем клинические меры. В-третьих, использование ряда показателей может затруднить общение между врачами и пациентами, что затруднит совместное принятие решений. Приведенный здесь

обзор согласуется с призывами разработать общие показатели<sup>264</sup>, согласовать основные наборы результатов<sup>265,266</sup> и согласовать результаты измерений<sup>263</sup>.

Возможно, будет полезно сравнить существующие работы по индивидуальному подходу к депрессии и тревожности<sup>6</sup>. На первый взгляд, похоже, что область депрессии гораздо более развита, с большим количеством имеющихся данных по целому ряду важных областей и о том, как их можно использовать для персонализации лечения. Напротив, тяжелая депрессия является чрезвычайно гетерогенным состоянием, в то время как некоторые тревожные и связанные с ними расстройства кажутся более однородными. Хотя ни одному конкретному тревожному или связанному с ним состоянию не уделялось столько внимания, как депрессии, распознавание специфической тревожности и связанных с ней состояний создало возможность для более детальной работы над каждым из этих расстройств, а подтипирование конкретных состояний способствовало персонализированному подходу к терапии пациента.

Очевидно, что необходимо проделать большую дальнейшую работу для разработки подробного и основанного на фактических данных подхода к персонализации терапии тревожных расстройств.

Иерархические модели симптомов, такие как модель иерархической таксономии психопатологии (HiTOP)<sup>155</sup> или трехуровневая модель депрессии и тревожности<sup>267,268</sup>, обеспечивают полезную основу для понимания генетических, нейробиологических и экологических факторов риска и моделей ковариации симптомов. В будущем было бы полезно, чтобы клинические испытания включали не только диагностику тревоги и определение тяжести симптомов, а также более подробную оценку симптоматики (например, оценку специфического поведения, физиологических параметров и когнитивных оценок), а также ряда других областей, рассмотренных здесь. Мы надеемся, что такая работа поспособствует персонализации лечения тревоги и связанных с ней состояний.

## Библиография

1. Baxter AJ, Scott KM, Vos T et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* 2013;43:897-910.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
3. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R et al. Phenelzine vs. atenolol in social phobia: a placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:290-300.
4. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25.
5. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:93-107.
6. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
7. Ressler KJ. Translating across circuits and genetics toward progress in fear and anxiety-related disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:214-22.
8. Chamberlain SR, Solly JE, Hook RW et al. Cognitive inflexibility in OCD and related disorders. *Curr Top Behav Neurosci* (in press).
9. National Institute of Mental Health. Research Domain Criteria initiative. [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov).
10. Stein DJ, Craske MG, Friedman MJ et al. Meta-structure issues for the DSM-5: how do anxiety disorders, obsessive-compulsive and related disorders, post-traumatic disorders, and dissociative disorders fit together? *Curr Psy-chiatry Rep* 2011;13:248-50.
11. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214.
12. Strawn JR, Levine A. Treatment response biomarkers in anxiety disorders: from neuroimaging to neuronally-derived extracellular vesicles and beyond. *Biomark Neuropsychiatry* 2020;3:100024.
13. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
14. Bosman RC, ten Have M, de Graaf R et al. Prevalence and course of subthreshold anxiety disorder in the general population: a three-year follow-up study. *J Affect Disord* 2019;247:105-13.
15. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med* 2020;18:21.
16. Brewin CR, Cloitre M, Hyland P et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev* 2017;58:1-15.
17. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
18. Craske MG. Anxiety disorders: psychological approaches to theory and treatment. Boulder: Westview, 1999.
19. Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology* 2008;199:421-37.
20. Craske MG, Rauch SL, Ursano R et al. What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety* 2009;26:1066-85.
21. Fanselow MS, Lester LS. A functional behavioristic approach to aver-sively motivated behavior: predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. In: Bolles RC, Beecher MD (eds). *Evolution and learning*. Mahwah: Erlbaum, 1988:185-211.
22. Mobbs D, Hagan CC, Dalgleish T et al. The ecology of human fear: survival optimization and the nervous system. *Front Neurosci* 2015;9:55.
23. Mobbs D. The ethological deconstruction of fear(s). *Curr Opin Behav Sci* 2018;24:32-7.
24. Adhikari A. Distributed circuits underlying anxiety. *Front Behav Neurosci* 2014;8:112.
25. Kim S-Y, Adhikari A, Lee SY et al. Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety. *Nature* 2013;496:219-23.
26. Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL et al. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 2007;317:1079-83.
27. Mobbs D, Headley DB, Ding W et al. Space, time, and fear: survival computations along defensive circuits. *Trends Cogn Sci* 2020;24:228-41.
28. Lang PJ. A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology* 1979;16:495-512.
29. Williams SL, Kinney PJ, Harap ST et al. Thoughts of agoraphobic people during scary tasks. *J Abnorm Psychol* 1997;106:511-20.
30. Lang PJ, Levin DN, Miller GA et al. Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: the problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol* 1983;92:276-306.
31. Kircanski K, Craske MG, Epstein AM et al. Subtypes of panic attacks: a critical review of the empirical literature. *Depress Anxiety* 2009;26:878-87.
32. First MB, Williams JBW, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM5 Disorders: SCID-5-CV: Clinician Version. Washington: American Psychiatric Publishing, 2016.
33. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22-33.
34. Robins LN, Wing J, Wittchen HU et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
35. Brown TA, Barlow DH. Anxiety and Related Disorders Interview Schedule for DSM-5 (ADIS-5), Adult and Lifetime Version: Clinician Manual. Oxford:Oxford University Press, 2014.
36. Lochner C, Stein DJ. Obsessive-compulsive spectrum disorders in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Psychopathology* 2010;43:389-96.
37. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety* 2018;35:195-208.
38. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-7.

39. Plummer F, Manea L, Trepel D et al. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016;39:24-31.
40. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
41. Campbell-Sills L, Norman SB, Craske MG et al. Validation of a brief measure of anxiety-related severity and impairment: the Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS). *J Affect Disord* 2009;112:92-101.
42. Somerville S, Byrne SL, Dedman K et al. Detecting the severity of perinatal anxiety with the Perinatal Anxiety Screening Scale (PASS). *J Affect Disord* 2015;186:18-25.
43. Kotov R, Perlman G, Gámez W et al. The structure and short-term stability of the emotional disorders: a dimensional approach. *Psychol Med* 2015;45:1687-98.
44. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
45. Lebeau RT, Glenn DE, Hanover LN et al. A dimensional approach to measuring anxiety for DSM-5: dimensional measurement of anxiety for DSM-5. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:258-72.
46. Niles AN, Lebeau RT, Liao B et al. Dimensional indicators of generalized anxiety disorder severity for DSM-V. *J Anxiety Disord* 2012;26:279-86.
47. Knappe S, Klotsche J, Strobel A et al. Dimensional anxiety scales for DSM-5: sensitivity to clinical severity. *Eur Psychiatry* 2013;28:448-56.
48. LeBeau RT, Mischel ER, Simpson HB et al. Preliminary assessment of obsessive-compulsive spectrum disorder scales for DSM-5. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2013;2:114-8.
49. Knappe S, Klotsche J, Heyde F et al. Test-retest reliability and sensitivity to change of the dimensional anxiety scales for DSM-5. *CNS Spectr* 2014;19:256-67.
50. LeBeau R, Mischel E, Resnick H et al. Dimensional assessment of post-traumatic stress disorder in DSM-5. *Psychiatry Res* 2014;218:143-7.
51. LeBeau R, Bögels S, Möller E et al. Integrating dimensional assessment and categorical diagnosis in DSM-5: the benefits and challenges of the paradigm shift for the anxiety disorders. *Psychopathol Rev* 2015;a2:83-99.
52. LeBeau RT, Mesri B, Craske MG. The DSM-5 social anxiety disorder severity scale: evidence of validity and reliability in a clinical sample. *Psychiatry Res* 2016;244:94-6.
53. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;28:487-95.
54. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH et al. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, 2nd ed. *Psychol Assess* 2010;22:223-32.
55. Rapee RM, Craske MG, Barlow DH. Assessment instrument for panic disorder that includes fear of sensation-producing activities: the Albany Panic and Phobia Questionnaire. *Anxiety* 1994;1:114-22.
56. Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE et al. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;23:35-44.
57. Shear MK, Brown TA, Barlow DH et al. Multicenter Collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:1571-5.
58. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:73-82.
59. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT et al. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress* 2015;28:489-98.
60. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ et al. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychol Assess* 2018;30:383-95.
61. Turner SM, Stanley MA, Beidel DC et al. The social phobia and anxiety inventory: construct validity. *J Psychopathol Behav Assess* 1989;11:221-34.
62. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
63. Geer JH. The development of a scale to measure fear. *Behav Res Ther* 1965;3: 45-53.
64. Hofmann SG, Smits JAJ. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008;69:621-32.
65. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E et al. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry* 2016;15:245-58.
66. Reid JE, Laws KR, Drummond L et al. Cognitive behavioural therapy with exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Compr Psychiatry* 2021;106:152223.
67. National Institute for Care and Health Excellence. Anxiety disorders. Quality standard. London: National Institute for Care and Health Excellence, 2014.
68. Barlow DH, Harris BA, Eustis EH et al. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *World Psychiatry* 2020;19:245-6.
69. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-39.
70. Mohamed S, Rosenheck RA. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: diagnostic-and symptom-guided drug selection. *J Clin Psychiatry* 2008;69:959-65.
71. 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.
72. Craske MG. Honoring the past, envisioning the future: ABCT's 50th Anniversary Presidential Address. *Behav Ther* 2018;49:151-64.
73. Holmes EA, Ghaderi A, Harmer CJ et al. The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *Lancet Psychiatry* 2018;5:237-86.
74. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
75. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
76. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014;28:835-54.
77. Li X, Zhu L, Zhou C et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0194501.
78. Stein DJ, Khoo J-P, Picarel-Blanchot F et al. Efficacy of agomelatine 25-50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies. *Adv Ther* 2021;38:1567-83.
79. Stein D, Andersen HF, Goodman W. Escitalopram for the treatment of GAD: efficacy across different subgroups and outcomes. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:71-5.
80. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC et al. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1532-42.
81. Kim D, Ryba NL, Kalabalik J et al. Critical review of the use of second-generation antipsychotics in obsessive-compulsive and related disorders. *Drugs R D* 2018;18:167-89.
82. Eisen JL, Phillips KA, Baer L et al. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry* 1998;155:102-8.
83. Leckman JF, Denys D, Simpson HB et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* 2010;27:507-27.
84. Lee EB, Goodman WK, Schneider SC et al. Parent-led behavioral intervention for a treatment-refusing adult with obsessive-compulsive disorder with poor insight and extreme family accommodation. *J Psychiatr Pract* 2020;26:149-52.
85. de Avila RCS, do Nascimento LG, de Moura Porto RL et al. Level of insight in patients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory comparative study between patients with "good insight" and "poor insight". *Front Psychiatry* 2019;10:413.
86. Martino D, Pringsheim TM, Cavanna AE et al. Systematic review of severity scales and screening instruments for tics: critique and recommendations. *Mov Disord* 2017;32:467-73.
87. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.



88. Okuro RT, Freire RC, Zin WA et al. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology and challenge tests – an update. *Braz J Psychiatry* 2020;42:420-30.
89. Charney DS. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:295-305.
90. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry* 2019;18:259-69.
91. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002795.
92. Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ et al. Emotion modulation in PTSD: clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *Am J Psychiatry* 2010;167:640-7.
93. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:727-35.
94. Carlson EB, Putnam FW. An update of the Dissociative Experience Scale. *Dissociation* 1993;6:16-27.
95. Resick PA, Suvak MK, Johnides BD et al. Impact of dissociation on PTSD treatment with cognitive processing therapy. *Depress Anxiety* 2012;29:718-30.
96. Karatzias T, Murphy P, Cloitre M et al. Psychological interventions for ICD-11 complex PTSD symptoms: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2019;49:1761-75.
97. Heimberg RG, Hofmann SG, Liebowitz MR et al. Social anxiety disorder in DSM-5. *Depress Anxiety* 2014;31:472-9.
98. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJMG et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2016;30:128-39.
99. Stein D, Stein M, Goodwin W et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2001;158:267-72.
100. Marks I. Blood-injury phobia: a review. *Am J Psychiatry* 1988;145:1207-13.
101. Ritz T, Meuret AE, Ayala ES. The psychophysiology of blood-injection-injury phobia: looking beyond the biphasic response paradigm. *Int J Psychophysiol* 2010;78:50-67.
102. McMurtry CM, Noel M, Taddio A et al. Interventions for individuals with high levels of needle fear: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin J Pain* 2015;31:S109-23.
103. Shepherd N, Parker C. Depression in adults: recognition and management. *Pharm J* 2017;9:4.
104. Reeves P, Szweczyk Z, Proudfoot J et al. Economic evaluations of stepped models of care for depression and anxiety and associated implementation strategies: a review of empiric studies. *Int J Integrat Care* 2019;19:1-10.
105. Cross SP, Hickie I. Transdiagnostic stepped care in mental health. *Public Health Res Pract* 2017;27:2721712.
106. Boswell JF, Kraus DR, Miller SD et al. Implementing routine outcome monitoring in clinical practice: benefits, challenges, and solutions. *Psychother Res* 2015;25:6-19.
107. Scott K, Lewis CC. Using measurement-based care to enhance any treatment. *Cogn Behav Pract* 2015;22:49-59.
108. Craske MG, Roy-Byrne PP, Stein MB et al. Treatment for anxiety disorders: efficacy to effectiveness to implementation. *Behav Res Ther* 2009;47:931-7.
109. Romba C, Lavigne J, Walkup J et al. Measurement-based care in the treatment of anxiety. *Child Adolesc Psychiatr Clin* 2020;29:645-61.
110. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT et al. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry* 2006;67:1428-34.
111. Stein DJ, Bandelow B, Dolberg OT et al. Anxiety symptom severity and functional recovery or relapse. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:81-8.
112. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Leicester: British Psychological Society, 2011.
113. Storch EA, De Nadai AS, Conceição do Rosário M et al. Defining clinical severity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2015;63:30-5.
114. Koran LM, Hanna GL, Hollander E et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:5-53.
115. Hendriks L, de Kleine RA, Broekman TG et al. Intensive prolonged exposure therapy for chronic PTSD patients following multiple trauma and multiple treatment attempts. *Eur J Psychotraumatol* 2018;9:1425574.
116. Rauch SAM, Yasinski CW, Post LM et al. An intensive outpatient program with prolonged exposure for veterans with posttraumatic stress disorder: retention, predictors, and patterns of change. *Psychol Serv* (in press).
117. Post LM, Held P, Smith DL et al. Impact of intensive treatment programs for posttraumatic stress disorder on suicidal ideation in veterans and service members. *Psychol Serv* (in press).
118. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA et al. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399-419.
119. Bora E. Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD): comparison with healthy controls and patients with OCD. *Psychol Med* 2020;50:1257-66.
120. de Lima Muller J, Torquato KI, Manfro GG et al. Executive functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders: a systematic review considering DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria classification. *Dement Neuropsychol* 2015;9:285-94.
121. Eng GK, Sim K, Chen S-HA. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;52:233-57.
122. Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:228-38.
123. Ferreri F, Lapp LK, Peretti C-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:49-54.
124. Fullana MA, Abramovitch A, Via E et al. Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: a reasonable quest or ignis fatuus? *Neurosci Biobehav Rev* 2020;118:504-13.
125. Ditttrich WH, Johansen T, Fineberg NA. Cognitive Assessment Instrument of Obsessions and Compulsions (CAIOC-13) – A new 13-item scale for evaluating functional impairment associated with OCD. *Psychiatry Res* 2011;187:283-90.
126. Fineberg NA, Dell’Osso B, Albert U et al. Early intervention for obsessive-compulsive disorder: an expert consensus statement. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:549-65.
127. D’Alcante CC, Diniz JB, Fossaluza V et al. Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:310-7.
128. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H et al. Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. *Qual Life Res* 2014;23:1141-53.
129. Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2007;27:572-81.
130. Coluccia A, Fagiolini A, Ferretti F et al. Adult obsessive-compulsive disorder and quality of life outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatry* 2016;22:41-52.
131. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:89-95.
132. Endicott J, Nee J, Harrison W et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:321-6.
133. McHorney CA, John W, Anastasiae R. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
134. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15:127-37.
135. Frisch MB, Cornell J, Villanueva M et al. Clinical validation of the Quality of Life Inventory. A measure of life satisfaction for use in treatment planning and outcome assessment. *Psychol Assess* 1992;4:92-101.
136. Kazis LE, Selim A, Rogers W et al. Dissemination of methods and results from the Veterans Health Study: final comments and implications for future monitoring strategies within and outside the Veterans Healthcare System. *J Ambul Care Manag* 2006;29:310-9.
137. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-

- compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Leicester: British Psychological Society, 2006.
138. Watson D, Naragon-Gainey K. Personality, emotions, and the emotional disorders. *Clin Psychol Sci* 2014;2:422-42.
  139. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100:316-36.
  140. Khoo S, Stanton K, Clark LA et al. Facet-level personality relations of the symptom dimensions of the tripartite model. *J Psychopathol Behav Assess* 2020;42:160-77.
  141. Sauer-Zavala S, Wilner JG, Barlow DH. Addressing neuroticism in psychological treatment. *Personal Disord* 2017;8:191-8.
  142. Stein MB, Chen C-Y, Jain S et al. Genetic risk variants for social anxiety. *Am J Med Genet* 2017;174:120-31.
  143. Rosellini AJ, Brown TA. The NEO Five-Factor Inventory: latent structure and relationships with dimensions of anxiety and depressive disorders in a large clinical sample. *Assessment* 2011;18:27-38.
  144. Diedrich A, Voderholzer U. Obsessive-compulsive personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:2.
  145. Naragon-Gainey K, Simms LJ. Three-way interaction of neuroticism, extraversion, and conscientiousness in the internalizing disorders: evidence of disorder specificity in a psychiatric sample. *J Res Personal* 2017;70:16-26.
  146. Javaras KN, Schaefer SM, van Reekum CM et al. Conscientiousness predicts greater recovery from negative emotion. *Emotion* 2012;12:875-81.
  147. McCrae RR, Martin TA, Costa PT. Age trends and age norms for the NEO Personality Inventory-3 in adolescents and adults. *Assessment* 2005;12:363-73.
  148. Soto CJ, John OP. Short and extra-short forms of the Big Five Inventory-2: the BFI-2-S and BFI-2-XS. *J Res Personal* 2017;68:69-81.
  149. Gosling SD, Rentfrow PJ, Swann WB. A very brief measure of the Big-Five personality domains. *J Res Personal* 2003;37:504-28.
  150. Karsten J, Penninx BWJH, Riese H et al. The state effect of depressive and anxiety disorders on big five personality traits. *J Psychiatr Res* 2012;46:644-50.
  151. Watson D, Nus E, Wu KD. Development and validation of the Faceted Inventory of the Five-Factor Model (FI-FFM). *Assessment* 2019;26:17-44.
  152. Quilty LC, Ayeaerast L, Chmielewski M et al. The psychometric properties of the Personality Inventory for DSM-5 in an APA DSM-5 field trial sample. *Assessment* 2013;20:362-9.
  153. McGrath JJ, Lim CCW, Plana-Ripoll O et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e153.
  154. de Jonge P, Wardenaar KJ, Lim CCW et al. The cross-national structure of mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2018;48:2073-84.
  155. 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.
  156. Maj M. 'Psychiatric comorbidity': an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry* 2005;186:182-4.
  157. Goodwin RD, Gorman JM. Psychopharmacologic treatment of generalized anxiety disorder and the risk of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1935-7.
  158. de Vries YA, Al-Hamzawi A, Alonso J et al. Childhood generalized specific phobia as an early marker of internalizing psychopathology across the life-span: results from the World Mental Health Surveys. *BMC Med* 2019;17:101.
  159. Zimmerman M, Chelminski I. A scale to screen for DSM-IV Axis I disorders in psychiatric out-patients: performance of the Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire. *Psychol Med* 2006;36:1601-11.
  160. Tural U, Iosifescu DV. The prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: a meta-analysis. *Psychosomatics* 2019;60:393-401.
  161. Bianchi Sanches SH, de Lima Osório F, Udina M et al. Anxiety and joint hypermobility association: a systematic review. *Braz J Psychiatry* 2012;34:S53-60.
  162. Iljazi A, Ashina H, Al-Khazali HM et al. Post-traumatic stress disorder after traumatic brain injury – A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2020;41:2737-46.
  163. Chang K. Clinical evaluation of youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:3-13.
  164. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46.
  165. Roest AM, Martens EJ, Denollet J et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-9.
  166. Iozzia G, de Miranda Azevedo R, van der Harst P et al. Association of recognized and unrecognized myocardial infarction with depressive and anxiety disorders in 125,988 individuals: a report of the Lifelines Cohort Study. *Psychosom Med* 2020;82:736-43.
  167. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med* 2020;382:1721-31.
  168. Muller JE, Koen L, Stein DJ. Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:245-51.
  169. Stein DJ, Benjet C, Gureje O et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ* 2019;364:1295.
  170. Frith J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
  171. Alberts NM, Hadjistavropoulos HD, Jones SL et al. The Short Health Anxiety Inventory: a systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2013;27:68-78.
  172. Tyrer P. Recent advances in the understanding and treatment of health anxiety. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:49.
  173. Frankovich J, Swedo S, Murphy T et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II – Use of immunomodulatory therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:574-93.
  174. Mikolić A, Polinder S, Retel Helmrich IRA et al. Treatment for post-traumatic stress disorder in patients with a history of traumatic brain injury: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2019;73:101776.
  175. McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR et al. Physical activity and anxiety: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Prevent Med* 2019;57:545-56.
  176. Sarris J, Camfield D, Berk M. Complementary medicine, self-help, and life-style interventions for obsessive compulsive disorder (OCD) and the OCD spectrum: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;138:213-21.
  177. Trkulja V, Barić H. Current research on complementary and alternative medicine (CAM) in the treatment of anxiety disorders: an evidence-based review. In: Kim Y-K (ed). *Anxiety disorders*. Singapore: Springer, 2020:415-49.
  178. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
  179. Low NCP, Cui L, Merikangas KR. Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders. *J Psychiatr Res* 2008;42:596-604.
  180. Rougemont-Buecking A, Rothen S, Jeanprêtre N et al. Inter-informant agreement on diagnoses and prevalence estimates of anxiety disorders: direct interview versus family history method. *Psychiatry Res* 2008;157:211-23.
  181. Weissman MM. Brief screening for family psychiatric history: the Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:675-82.
  182. Milne BJ, Caspi A, Harrington H et al. Predictive value of family history on severity of illness: the case for depression, anxiety, alcohol dependence, and drug dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:738-47.
  183. Brander G, Pérez-Vigil A, Larsson H et al. Systematic review of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: a proposed roadmap from association to causation. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:36-62.
  184. Brook CA, Schmidt LA. Social anxiety disorder: a review of environmental risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:123-43.
  185. Norton AR, Abbott MJ. The role of environmental factors in the aetiology of social anxiety disorder: a review of the theoretical and empirical literature. *Behav Change* 2017;34:76-97.
  186. Sareen J, Henriksen CA, Bolton SL et al. Adverse childhood experiences in relation to mood and anxiety disorders in a population-based sample of active military personnel. *Psychol Med* 2013;43:73-84.
  187. Afifi TO, Mota NP, Dasiewicz P et al. Physical punishment and mental disorders: results from a nationally representative US sample. *Pediatrics* 2012;130:184-92.

188. Otowa T, York TP, Gardner CO et al. The impact of childhood parental loss on risk for mood, anxiety and substance use disorders in a population-based sample of male twins. *Psychiatry Res* 2014;220:404-9.
189. Taillieu TL, Brownridge DA, Sareen J et al. Childhood emotional maltreatment and mental disorders: results from a nationally representative adult sample from the United States. *Child Abuse Neglect* 2016;59:1-12.
190. Vrshek-Schallhorn S, Wolitzky-Taylor K, Doane LD et al. Validating new summary indices for the Childhood Trauma Interview: associations with first on-sets of major depressive disorder and anxiety disorders. *Psychol Assess* 2014;26:730-40.
191. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
192. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1419-35.
193. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM et al. The Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q): validation in a community series. *Br J World Psychiatry* 20:3 – October 2021 355 *Clin Psychol* 2005;44:563-81.
194. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Neglect* 2003;27:169-90.
195. Louis JP, Wood AM, Lockwood G. Psychometric validation of the Young Parenting Inventory – Revised (YPI-R2): replication and extension of a commonly used parenting scale in schema therapy (ST) research and practice. *PLoS One* 2018;13:e0205605.
196. Young JE, Brown G. Young schema questionnaire. In: Young JE (ed). *Cognitive therapy for personality disorders: a schema-focused approach*, 2nd ed. Sarasota: Professional Resource Press/Professional Resource Exchange, 1994:63-76.
197. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the sustainable development goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
198. McLaughlin KA, Conron KJ, Koenen KC et al. Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2010;40:1647-58.
199. Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med* 2007;37:615-26.
200. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. The etiology of phobias: an evaluation of the stress-diathesis model. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:242-8.
201. Lau JYF, Gregory AM, Goldwin MA et al. Assessing gene-environment interactions on anxiety symptom subtypes across childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 2007;19:1129-46.
202. Keers R, Coleman JRI, Lester KJ et al. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders. *Psychother Psychosom* 2016;85:146-58.
203. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:525-34.
204. Hammen C, Ellicott A, Gitlin M et al. Sociotropy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders. *J Abnorm Psychol* 1989;98:154-60.
205. Dohrenwend BS, Askenasy AR, Krasnoff L et al. Exemplification of a method for scaling life events: the PERI Life Events Scale. *J Health Soc Behav* 1978;19:205-29.
206. Brugha TS, Cragg D. The List of Threatening Experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:77-81.
207. Butjosa A, Gómez-Benito J, Myin-Germeys I et al. Development and validation of the Questionnaire of Stressful Life Events (QSLE). *J Psychiatr Res* 2017;95:213-23.
208. Williams DR, Gonzalez HM, Williams S et al. Perceived discrimination, race and health in South Africa. *Soc Sci Med* 2008;67:441-52.
209. Shippee ND, Shah ND, May CR et al. Cumulative complexity: a functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1041-51.
210. Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des* 2012;18:5663-74.
211. Ehlers A. Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. *Behav Res Ther* 1993;31:269-78.
212. Fredrickson BL, Joiner T. Positive emotions trigger upward spirals toward emotional well-being. *Psychol Sci* 2002;13:172-5.
213. Sewart AR, Zbozinek TD, Hammen C et al. Positive affect as a buffer between chronic stress and symptom severity of emotional disorders. *Clin Psychol Sci* 2019;7:914-27.
214. Dooley B, Fitzgerald A, Giollabhui NM. The risk and protective factors associated with depression and anxiety in a national sample of Irish adolescents. *Irish J Psychol Med* 2015;32:93-105.
215. Zimmermann M, Chong AK, Vecchiu C et al. Modifiable risk and protective factors for anxiety disorders among adults: a systematic review. *Psychiatry Res* 2020;285:112705.
216. van Harmelen A-L, Gibson JL, St Clair MC et al. Friendships and family support reduce subsequent depressive symptoms in at-risk adolescents. *PLoS One* 2016;11:e0153715.
217. Metts A, Zinbarg R, Hammen C et al. Extraversion and interpersonal support as risk, resource, and protective factors in the prediction of unipolar mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 2021;130:47-59.
218. Iemmi V, Bantjes J, Coast E et al. Suicide and poverty in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3:774-83.
219. Milner A, Page A, LaMontagne AD. Cause and effect in studies on unemployment, mental health and suicide: a meta-analytic and conceptual review. *Psychol Med* 2014;44:909-17.
220. Mollison E, Chaplin E, Underwood L et al. A review of risk factors associated with suicide in adults with intellectual disability. *Adv Ment Health Intellect Disabil* 2014;8:302-8.
221. Austad S, Nesse RM. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. *Evol Med Public Health* 2020;2020:28-9.
222. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Personal Soc Psychol* 1988;54:1063-70.
223. Rosenberg M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton: Princeton University Press, 1965.
224. Cella D, Yount S, Rothrock N et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care* 2007;45(Suppl. 1):S3-11.
225. Windle G, Bennett KM, Noyes J. A methodological review of resilience measurement scales. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:8.
226. Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
227. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007;20:1019-28.
228. Smith BW, Dalen J, Wiggins K et al. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008;15:194-200.
229. Zimet GD, Powell SS, Farley GK et al. Psychometric characteristics of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Personal Assess* 1990;55:610-7.
230. Sherbourne CD, Stewart A. *The MOS Social Support Survey*. Santa Monica: RAND Corporation, 1993.
231. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. Berlin: Springer, 1984.
232. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int J Behav Med* 1997;4:92-100.
233. Craske MG, Burton T, Barlow DH. Relationships among measures of communication, marital satisfaction and exposure during couples treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1989;27:131-40.
234. Thompson-Hollands J, Edson A, Tompson MC et al. Family involvement in the psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Fam Psychol* 2014;28:287-98.
235. Zbozinek TD, Craske MG. The role of positive affect in enhancing extinction learning and exposure therapy for anxiety disorders. *J Exp Psychopathol* 2017;8:13-39.
236. Craske MG, Meuret AE, Ritz T et al. Treatment for anhedonia: a neuroscience driven approach. *Depress Anxiety* 2016;33:927-38.
237. Craske MG, Treanor M, Dour H et al. Positive affect treatment for depression and anxiety: a randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:457-71.
238. Lindsay EK, Chin B, Greco CM et al. How mindfulness training promotes positive emotions: dismantling acceptance skills training in two randomized controlled trials. *J Pers Soc Psychol* 2018;115:944-73.

239. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L et al. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull* 2007;133:1-24.
240. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG et al. Interoception and mental health: a roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:501-13.
241. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct* 2010;214:451-63.
242. Koster EHW, Crombez G, Verschuere B et al. Components of attentional bias to threat in high trait anxiety: facilitated engagement, impaired disengagement, and attentional avoidance. *Behav Res Ther* 2006;44:1757-71.
243. Fox E, Russo R, Bowles R et al. Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *J Experiment Psychol Gen* 2001;130:681-700.
244. Ouimet AJ, Gawronski B, Dozois DJA. Cognitive vulnerability to anxiety: a review and an integrative model. *Clin Psychol Rev* 2009;29:459-70.
245. Hirsch CR, Meeten F, Krahe C et al. Resolving ambiguity in emotional disorders: the nature and role of interpretation biases. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:281-305.
246. Bernstein A, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity: selective review of promising research and future directions. *Expert Rev Neurother* 2007;7:97-101.
247. Derryberry D, Reed MA. Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *J Abnorm Psychol* 2002;111:225-36.
248. Amin N, Foa EB, Coles ME. Negative interpretation bias in social phobia. *Behav Res Ther* 1998;36:945-57.
249. Myers SG, Fisher PL, Wells A. Belief domains of the Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44) and their specific relationship with obsessive-compulsive symptoms. *J Anxiety Disord* 2008;22:475-84.
250. Mehling WE, Acree M, Stewart A et al. The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, Version 2 (MAIA-2). *PLoS One* 2018;13:e0208034.
251. Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess* 2007;19:176-88.
252. Hicks TV, Leitenberg H, Barlow DH et al. Physical, mental, and social catastrophic cognitions as prognostic factors in cognitive-behavioral and pharmacological treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:506-14.
253. Wells A. *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. New York: Guilford, 2009.
254. Knowles MM, Foden P, El-Deredy W et al. A systematic review of efficacy of the attention training technique in clinical and nonclinical samples. *J Clin Psychol* 2016;72:999-1025.
255. Cristea IA, Kok RN, Cuijpers P. Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;206:7-16.
256. Heeren A, Mogoas, e C, Philippot P et al. Attention bias modification for social anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2015;40:76-90.
257. Smits JAJ, Rosenfield D, McDonald R et al. Cognitive mechanisms of social anxiety reduction: an examination of specificity and temporality. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1203-12.
258. Rapee RM, Gaston JE, Abbott MJ. Testing the efficacy of theoretically derived improvements in the treatment of social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:317-27.
259. Hedman E, Mörtberg E, Hesser H et al. Mediators in psychological treatment of social anxiety disorder: individual cognitive therapy compared to cognitive behavioral group therapy. *Behav Res Ther* 2013;51:696-705.
260. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
261. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
262. Lorimer B, Kellett S, Nye A et al. Predictors of relapse and recurrence following cognitive behavioural therapy for anxiety-related disorders: a systematic review. *Cogn Behav Ther* 2021;50:1-18.
263. de Beurs E, Fried E. From mandating common measures to mandating common metrics: a plea to harmonize measurement results. *PsyArXiv* 2021;10. 31234.
264. Wolpert M. Funders agree first common metrics for mental health science. <https://www.linkedin.com>.
265. Hughes KL, Clarke M, Williamson PR. A systematic review finds Core Outcome Set uptake varies widely across different areas of health. *J Clin Epidemiol* 2021;129:114-23.
266. Obbarius A, van Maasackers L, Baer L et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26:3211-25.
267. Prenoveau JM, Zinbarg RE, Craske MG et al. Testing a hierarchical model of anxiety and depression in adolescents: a tri-level model. *J Anxiety Disord* 2010;24:334-44.
268. Naragon-Gainey K, Prenoveau JM, Brown TA et al. A comparison and integration of structural models of depression and anxiety in a clinical sample: support for and validation of the tri-level model. *J Abnorm Psychol*

DOI:10.1002/wps.20919

# Психиатрические симптомы и когнитивные нарушения при «постковидном синдроме»: актуальность иммунопсихиатрии

Penninx B. Psychiatric symptoms and cognitive impairment in “Long COVID”: the relevance of immunopsychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(3):357-358. doi:10.1002/wps.20913

В настоящее время точно оценить абсолютный риск все еще сложно, однако ясно, что среди симптомов постковидного синдрома преобладают тревожность и депрессия, которые сильнее выражены у пациентов, госпитализированных именно с COVID-19, чем у тех, кого госпитализировали с другими респираторными инфекциями<sup>1</sup>. У нескольких людей с симптоматической новой коронавирусной инфекцией также сообщалось о когнитивных нарушениях, которые могли проявляться в виде проблем с концентрацией, памятью, восприятием языка и/или исполнительными функциями<sup>1</sup>. Психиатрические симптомы и когнитивные нарушения могут развиваться спустя месяцы после перенесенной инфекции и сохраняются на такой же срок. Их отнесли к так называемому «постковидному синдрому», еще одним основополагающим проявлением которого считается утомляемость.

В какой-то мере развитие депрессивных, тревожных симптомов и когнитивных нарушений после COVID-19 можно объяснить соматическими, функциональными или психосоциальными последствиями болезни. Коронавирусы также могут вызывать когнитивную, эмоциональную, нейровегетативную и поведенческую дисрегуляцию из-за прямого повреждения нейронов, обусловленного гипоксическим поражением и нейроинвазией. Вдобавок при COVID-19 наблюдается системная иммунная активация, которая крайне негативно может сказаться на психическом здоровье даже спустя месяцы после непосредственного периода болезни.

Заболевание COVID-19 характеризовали как синдром выброса цитокинов<sup>2</sup>. Его отличают повышенные сывороточные уровни интерлейкина-6 и других воспалительных цитокинов, которые по принципу «доза – ответ» коррелируют с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и другими клиническими исходами. Дисрегуляция иммунно-воспалительного ответа может внести важный вклад в развитие психиатрических и когнитивных симптомов в острую фазу коронавирусной инфекции и постковидный синдром.

Для примера, на связь между иммунной активацией и депрессией указывают различные направления исследований. Во-первых, из-за манипуляций с иммунной системой посредством эндотоксина, интерферона-α или вакцины против брюшного тифа развивается болезненное состояние с депрессивными симптомами вроде утомляемости, плохого настроения и гиперсомнии. Во-вторых, крупномасштабные исследования подтвердили, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (например, ревматоидным артритом) или с состояниями, вызывающими воспалительные реакции (вроде ожирения), впоследствии с большей вероятностью развивается депрессия. В-третьих, согласно метаанализу биомаркерных исследований, у пациентов с депрессией значительно повышены уровни воспалительных маркеров, включая цитокины (такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1β и интерлейкин-6) и белки острой фазы (например, С-реактивный белок (СРБ)). Менее интенсивное системное воспаление, как выяснилось, тоже вызывает серьезные патофизиологические изменения в эндокринных системах регуляции стресса и возбуждения, что еще больше усиливает нейроиммунную реактивность. Вдобавок, исследования как на животных моделях, так и с уча-

стием людей показали, что активация периферической иммунной системы может спровоцировать воспаление головного мозга, и при изучении посмертных образцов мозга пациентов с депрессией действительно выявили усиление воспалительных реакций.

Более того, в крупномасштабных общегеномных исследованиях ДНК и РНК обнаружили, что для депрессивных лиц характерно большее число аллелей и усиленная экспрессия генов, участвующих в иммунной сигнализации. Такая плейотропия между дисрегуляцией иммунно-воспалительного ответа и депрессией может указывать на генетическую уязвимость, что, вероятно, частично объясняет, почему люди с аффективным расстройством в анамнезе больше рискуют в отношении неблагоприятного исхода COVID-19, чем лица без истории психиатрических нарушений<sup>3</sup>. Наконец, оказалось, что противовоспалительные препараты могут облегчать депрессивные симптомы.

Важно отметить, что к выводам относительно патофизиологической связи с иммунной системой также удалось прийти и в контексте других дименсий, имеющих отношение к COVID-19, например когнитивных нарушений и утомляемости. В популяционном кросс-секционном анализе репрезентативной выборки свыше 40 000 взрослых более высокий уровень СРБ ассоциировался с более слабым исполнительным функционированием, что особенно явно прослеживалось при наличии депрессии и даже встречалось в старшем юношеском возрасте<sup>4</sup>. В рамках лонгитюдного подхода высокие уровни воспалительных маркеров также связали с долгосрочными когнитивными ухудшениями, включая нарушение памяти и исполнительных функций<sup>5</sup>. Исследование протеомных ассоциаций у пожилых взрослых доноров мозга показало повышенный уровень воспаления в мозге людей с когнитивными нарушениями в отличие от испытуемых без таких изменений<sup>6</sup>.

Что касается утомляемости, участие иммунной системы ярче всего иллюстрируют исследования синдрома хронической усталости (СХУ) или миалгического энцефаломиелиита (МЭ), характеризующегося стойкой усталостью неизвестной этиологии, которая не проходит с отдыхом. Хотя долгое время СХУ/МЭ считался таинственным заболеванием, согласно последним исследованиям, по крайней мере у значительной доли пациентов ведущую роль в его патогенезе играет воспаление, о чем говорят повышенные уровни воспалительных маркеров, демонстрирующие дозозависимую связь с тяжестью заболевания<sup>7</sup>.

Если даже слабая системная иммунная активность повышает риск возникновения депрессии, когнитивных нарушений и утомляемости, очевидно, что мы должны понимать, какой вклад иммунная активация вносит в психиатрические последствия COVID-19, влекущего серьезный цитокиновый шторм. Между тяжестью иммунно-воспалительной дисрегуляции при коронавирусе и развитием симптоматологии депрессии тремя месяцами позже действительно установили дозозависимые отношения<sup>8</sup>. В том же исследовании обнаружили, что по высокому исходному уровню воспалительной нагрузки COVID-19 можно было спрогнозировать развитие нейрокогнитивных нарушений – включая снижение скорости обработки информации, вербальной памяти и беглости речи – спустя 3 мес.

Продолжительность влияния иммунной активации у пациентов с COVID-19 только предстоит установить. Однако в случаях, потребовавших госпитализации, от инфекции до окончательного проявления максимальных поведенческих последствий может пройти целый год. Это говорит о том, что за непосредственным воздействием может последовать прайминг, при котором вызванная инфекцией иммунная активация (то есть первый удар) может постепенно повышать чувствительность к общим провоспалительным стимулам (второй удар), среди которых другие легкие инфекции, сотрясение мозга, воздействие воздушно-капельных аллергенов и загрязняющих веществ, а также психосоциальные стрессоры.

В дальнейшем следует определить лучшие меры мониторинга, профилактики и лечения психиатрических, поведенческих и когнитивных последствий COVID-19. Для клиницистов, лечащих депрессию у пациентов с SARS-CoV-2, крайне важно вдумчиво собрать анамнез и провести тщательное обследование. Доказано, что дисрегуляция иммунно-воспалительного ответа ограничивает эффективность антидепрессантов, так как высокие плазменные уровни СРБ и интерлейкинов отнесли к предикторам слабого ответа на лечение<sup>9</sup>. Следовательно, действенность антидепрессантов в лечении депрессии, вызванной COVID-19, предстоит подтвердить отдельно.

В то же время мы можем предположить, что любые значительные достижения в разработке вакцин и противо-

вирусных методов лечения, нацеленных на SARS-CoV-2, а также иммунотерапии (например, лечение антицитокинами и блокаторами цитокиновых рецепторов), позволят не только предотвратить тяжелое течение заболевания, но и положительно скажутся на мозге и психическом здоровье.

### **Brenda W.J.H. Penninx**

Department of Psychiatry, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Перевод: Василенко Е.Е. (г. Челябинск)

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

### **Библиография**

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Nat Med 2021;27:601-15.
2. Moore BJB, June CH. Science 2020;6490:473-4.
3. Wang Q, Xu R, Volkow ND. World Psychiatry 2021;20:124-30.
4. Giollabhui NW, Alloy LB, Schweren LJS et al. Brain Behavior Immun (in press).
5. Milton DC, Ward J, Ward E et al. Eur Psychiatry 2021;64:e14.
6. Wingo AP, Dammer AP, Breen MS et al. Nat Commun 2019;10:1619.
7. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN et al. PNAS 2017;114: E7150-8.
8. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Brain Behav Immun 2020;89:594-600.
9. Liu J, Wei YB, Strawbridge R et al. Mol Psychiatry 2020;25:339-50. DOI:10.1002/wps.20913

## **Как опыт глобального ответа на COVID-19 поможет ускорить инновации в психиатрических исследованиях**

Geddes J. Learning from the global response to COVID -19 to accelerate innovation in mental health trials. *World Psychiatry*. 2021;20(3):358-359. doi:10.1002/wps.20918

В последние два десятилетия растет признание вклада психических расстройств в мировое бремя болезней. Также выяснилось, что терапевтические инновации, основанные на четком понимании механизмов заболеваний, не коснулись отдельных компаний, работающих в рамках традиционной конкурентной рыночной модели. Все чаще финансировать исследовательские программы готовы правительства, благотворительные организации и меценаты, а за последние годы появилось несколько совместных программ и партнерских сетей. Например, в скором времени мы ожидаем запуск Глобальной инициативы по здоровью мозга (Health Brains Global Initiative, <https://www.hbgi.org>), направленной на «устранение дефектов рынка путем продвижения нового научного знания и привлечения новых средств для обеспечения новых жизненных траекторий».

Наши коллеги, занимающиеся исследованиями в области здоровья мозга, обязаны воспользоваться этой возможностью, однако прежде нам нужно определить четкие цели и приоритеты, чтобы убедиться в возможности добиться реального прогресса. Вдохновение и наработки можно почерпнуть из многих областей совместной науки. Таким примером может стать реакция мирового сообщества на пандемию COVID-19, где, помимо ужасающего количества жертв и огромных человеческих страданий, мы наблюдаем чрезвычайный рост исследовательского прогресса, который возможен только при совместной работе ученых и спонсоров над одной целью, расстановке приоритетов и координации усилий.

Экстраординарный ответ на COVID-19 возник не на пустом месте. Мировое научное сообщество вынесло уроки из неправильных стратегий при вспышках инфекционных заболеваний прошлых лет и сформировало партнерские организации и платформы, чтобы подготовиться к возможным эпидемиям. В 2011 г. появился Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекционным заболеваниям (<https://isaric.tghn.org>), чтобы в ответ на эпидемию была возможность быстро развернуть клинические исследования. В 2017 г. начала работу Коалиция по инновациям для предупреждения эпидемий (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, <https://cepi.net>), чья миссия заключается в «поддержке и ускорении разработки вакцин против возникающих инфекционных заболеваний и предоставлении доступа к этим вакцинам во время вспышек».

Какие аспекты дизайна и проведения испытаний в разработке вакцин считаются ключевыми? Основное направление – стандартизация клинических испытаний на ранних стадиях. Это касается не только создания вакцин – почти за двадцать лет стало понятно, что испытания II фазы исключительно важны при принятии решения о продолжении или прекращении исследования на ранних этапах разработки (вместо того, чтобы обнаружить недостаточную эффективность во время дорогостоящей III фазы)<sup>1</sup>. Лучше всего эта стратегия работает, когда известен патогенез болезни, а биомаркеры/предварительные результаты можно надежно связать с клиническими исходами. Следовательно, на II фа-

зе испытаний вакцин скорее оценивают иммунный ответ, а не клинические исходы<sup>2</sup>.

Мы все еще не до конца понимаем патогенез психических расстройств, однако тактика обратного перевода с изучением влияния терапии известной эффективности на биомаркеры оказалась полезной. Например, антидепрессанты быстро воздействуют на эмоциональные нарушения, и этот результат относят к информативному экспериментальному показателю потенциального длительного терапевтического эффекта<sup>3</sup>. Сейчас нарушения эмоционального фона часто используют как индикатор долгосрочной клинической пользы на ранних этапах испытаний гипотетических антидепрессантов.

Еще одной поразительной особенностью создания вакцины против COVID-19 стало нарушение стандартного линейного последовательного подхода разработки. Испытания II/III фаз были запланированы и проведены – с использованием эффективного сочетания дизайнов – пока только начинались предварительные исследования. Ранее мы предположили, что при разработке лекарств в психиатрии подобный нелинейный, итерационный подход тоже может оказаться успешным<sup>4</sup>.

Пандемия COVID-19 также прекрасно иллюстрирует возможность внедрения крайне упрощенной платформы рандомизированных испытаний для сравнения имеющихся лицензированных препаратов в реальных условиях. В марте 2020 г. ученые быстро спроектировали и запустили исследование под названием RECOVERY<sup>5</sup>. К февралю 2021 г. рандомизацию прошли более 35 000 человек. К тому времени испытание показало эффективность дексаметазона и тоцилизумаба и, что не менее важно, бесполезность гидроксихлорохина, лопинавира-ритонавира и азитромицина у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Скорость и польза результатов, полученных в ходе исключительно простого испытания со всеобщим стремлением обеспечить максимальное число испытуемых со всей системы здравоохранения, действительно впечатляет.

Благодаря радикальному упрощению процедур, чтобы минимизировать нагрузку на пациента и персонал, исследование RECOVERY стало примером устойчивой исследовательской платформы с возможностью последовательной оценки нескольких препаратов. Ради простоты и скорости RECOVERY не пришлось жертвовать качеством или строгостью этического/нормативного надзора. Напротив, параллельно с работой над исследованием его команда тесно сотрудничала как с комитетами по этике, так и с регулятивными органами Великобритании, добившись небывалой скорости проведения испытания.

Я считаю, что нам незамедлительно нужно внедрить уроки, вынесенные из RECOVERY, в практику психиатрических исследований. Ранее мы смогли разглядеть потенциал в крупных, оптимизированных исследованиях в области психического здоровья<sup>6</sup>, хотя такой подход все еще кажется непривычным. Исключением можно назвать исследование под названием BALANCE, в котором сравнивали долгосрочные методы лечения биполярного расстройства<sup>7</sup>. Здесь мы существенно упростили процедуры и получили выборку разумного размера с ясным первичным исходом. Теперь на примере RECOVERY нам нужно на порядок расширить масштаб исследований вроде BALANCE, чтобы одновременно можно было работать с несколькими группами и выводить убедительные доказательства умеренных (но значимых) лечебных эффектов.

У нас нет недостатка в важных клинических вопросах, для ответа на которые требуются крупномасштабные, оптимизированные напрямую рандомизированные исследования. Как в случае RECOVERY, сначала нужно сосредоточиться на сравнительной эффективности известных лицензированных интервенций, добавляя больше инновационных

методик по мере того, как платформа заработает. Наглядный пример — сравнительная эффективность антидепрессантов. Согласно сетевому метаанализу, между 21 доступным антидепрессантом потенциально существуют клинически значимые отличия, однако практически все сравнительные данные получены косвенно из предрегистрационных исследований препаратов<sup>8</sup>. Это огромный пробел в доказательной базе и значительный барьер в понимании того, какой антидепрессант лучше всего подойдет каждому конкретному пациенту – цели персонализированной психиатрии<sup>9</sup>.

Для масштабных оптимизированных исследований необходима совместная работа с широким кругом заинтересованных лиц, включая пациентов, регуляторные органы и промышленность, а также широкий отбор испытуемых из реальной клинической практики. Также способствовать обширному отбору можно при помощи электронных медицинских карт. Если воспользоваться моментом и учесть опыт RECOVERY, можно развить эту идею, которая выглядит выдающейся возможностью для практикующих врачей, исследователей и пациентов и требует спонсорской поддержки.

Наконец, пандемия COVID-19 помогает подчеркнуть относительные преимущества рандомизированных и обсервационных исследований. Сначала существенную огласку получили незначительные непроверенные сообщения о потенциальной пользе гидроксихлорохина. Казалось бы, это эти данные подтверждались отчетом о повседневных наблюдениях, однако его быстро отозвали. В RECOVERY не обнаружили пользу гидроксихлорохина при тяжелом течении болезни, хотя все еще остается вероятностью, что он может быть эффективен на самых ранних этапах заболевания или в легких случаях. Из этого примера понятно, насколько опасен может быть ретроспективный анализ информации из неясных источников, и какие возможности предоставляют крупные упрощенные рандомизированные контролируемые исследования.

С другой стороны, обсервационные данные показателей инфицирования после вакцинации выглядели очень оптимистично, с учетом остающихся сомнений в эффективности вакцины у конкретных подгрупп пациентов. Данные наблюдений могут расширить и подтвердить результаты рандомизированных исследований, которые всегда будут оставаться менее масштабными и репрезентативными. За этой информацией все чаще можно обратиться к электронным медицинским картам, и, хотя она более подвержена воздействию остаточных искажающих факторов даже после многомерной псевдорандомизации, может пригодиться для пострегистрационного надзора за безопасностью и подтверждения лечебных эффектов в крупных, более репрезентативных выборках.

Таким образом, несмотря на то, что пандемия COVID-19 стала настоящей человеческой трагедией, породив много страданий, она вдохновила международное научное сообщество на несколько выдающихся творческих решений. Нам необходимо уловить эти веяния и применить их в работе над основным глобальным вызовом в области психиатрических расстройств, используя зарождающуюся тенденцию к сотрудничеству в международном масштабе. Мы должны вдохновляться тем, как много можно достичь за короткий срок, четко определив задачи и здраво оценив цель и срочность.

### **John R. Geddes**

National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Health Biomedical Research Centre, University of Oxford and Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK

#### Библиография

1. Kola I, Landis J. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:1-5.
2. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al. *Lancet* 2020;396:467-78.
3. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. *Br J Psychiatry* 2009;195:102-8.
4. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. *Trends Neurosci* 2018;41:18-30.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
6. Stroup TS, Geddes JR. *Schizophr Bull* 2008;34:266-74.
7. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al. *Lancet* 2010;375:385-95.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. *Lancet* 2018;391:1357-66.
9. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.

DOI:10.1002/wps.20918

## Метапознание при психозе: новый путь к пониманию основных нарушений и методик лечения, ориентированных на восстановление (концепция recovery)

Lysaker P, Hasson-Ohayon I. *Metacognition in psychosis: a renewed path to understanding of core disturbances and recovery-oriented treatment. World Psychiatry.* 2021;20(3):359-361. doi:10.1002/wps.20914

В настоящее время к психозу относят состояние, включающее глубокие нарушения самоощущений и собственной связи с миром<sup>2</sup>, что перекликается с ранними определениями шизофрении, где ее характеризовали как фрагментацию мыслей, эмоций и желаний<sup>1</sup>. Несмотря на эндемичность психоза<sup>3</sup>, все еще неясно, как операционализировать и оценить процессы, которые лежат в основе таких изменений самовосприятия и подпитывают их.

Одна из сложностей эмпирического изучения обусловлена тем, что ощущение самого себя, с учетом его интимности, непосредственности и неуловимости, измерить совсем непросто. Из обоснованных оценок, например, странностей и расстройств мышления, предвзятости в рассуждениях или неточности суждений, нельзя понять, насколько иначе люди в обострении психоза ощущают собственные цели, возможности и жизненные траектории<sup>4</sup>.

Тем не менее можно оценить процессы, составляющие основу субъективных нарушений, которые характеризуют психоз. Самоощущение каждого человека выстраивается путем интеграции опыта. Осознание себя как части мира создается из отдельных переживаний, которые активно складываются в более масштабное ощущение, где подпитывают друг друга смыслом<sup>2</sup>.

В одном из исследовательских направлений предположили, что метапознание – это процесс, нарушение которого может привести к изменению самоощущения при психозе<sup>2</sup>. В разных дисциплинах под метапознанием понимают осознание собственных мышления и поведения, а также способность контролировать и модифицировать последнее<sup>5</sup>. Если рассматривать субъективные переживания во время психоза с точки зрения интегративной модели, метапознание будет представлять собой активности, варьирующие от осознания отдельных когнитивных, эмоциональных и телесных переживаний до синтеза этих переживаний в более масштабное осознание себя, других и собственного места в сообществе<sup>4</sup>.

В такой интегрированной модели метапознание выходит за рамки изолированных суждений и включает процессы, позволяющие осознать и осмыслить опыт в контексте социальных и межличностных взаимодействий<sup>6</sup>. Это позволяет людям в конкретный момент времени осознать себя, других и возникающие задачи, необходимые для адаптации и контакта с окружающими<sup>2</sup>.

Из этой модели удалось вынести несколько аспектов, позволивших значительно продвинуться в понимании пси-

хоза. Во-первых, вместе с ней разрабатывали инструмент для оценки способности к метапознанию как непрерывной переменной: Шкалу оценки метапознания (сокращенную) – MAS-A<sup>4</sup>. Она позволяет дифференцировать метакогнитивные способности исходя из ориентации на собственную персону, других, свое сообщество и применение метакогнитивных знаний. Для каждого из этих четырех аспектов составлены субшкалы. Более высокие показатели в рамках той или иной субшкалы указывают на ощущение, выстроенное с учетом более интенсивной интеграции данных, тогда как более низкие результаты говорят о большей фрагментации переживаний<sup>4</sup>.

Благодаря психометрическим возможностям MAS-A у ученых по всему миру появилась возможность проводить количественные исследования субъективных переживаний<sup>2,4,6</sup>. В сравнении со здоровыми членами контрольной группы относительно большие метакогнитивные дефициты наблюдали у взрослых с различными диагностированными фазами психоза, людей с соматическими нарушениями и остальных испытуемых с менее серьезными патологиями.

В упомянутых исследованиях освещается, как люди ощущают себя, пытаются осмыслить, что с ними произошло и чего им хочется. Из этих работ можно узнать, например, что многие люди с психозом способны различать отдельные телесные, когнитивные и эмоциональные состояния, но с трудом составляют целостное самоощущение, где эти переживания тесно связаны друг с другом. Следовательно, нам выпал шанс дименсионально измерить опыт фрагментации, который может помешать человеку ощутить себя активным участником всего происходящего с целостными возможностями и целями.

Связь этих изменений с нарушениями в повседневной жизни подтверждается эмпирическими выводами о том, что в рамках психоза более глубокие метакогнитивные дефициты ассоциированы с параллельным потенциальным ухудшением психосоциального функционирования, включая поведение в социуме, негативные симптомы и связанную с ними внутреннюю мотивацию. Также исследования показали, что изменения метапознания сопровождаются нарушениями других сфер функционирования<sup>2</sup>.

Эта работа позволит еще больше продвинуться в изучении нашей темы, так как она выходит за рамки простого признания новой переменной, влияющей на психосоциальное функционирование при психозе. Современные исследования подтвердили, что психоз зарождается под действием



сложных комплексов социальных и биологических факторов и подпитывается ими<sup>7</sup>. Метапознание не только позволяет изучать психоз как многогранное явление, но и позволяет взглянуть на лежащий в его основе процесс, объединяющий социальные, биологические и психологические феномены в гибкую сеть с любым количеством возможных исходов.

Согласно недавнему сетевому анализу<sup>8</sup>, в сложном комплексе неоднородных нейрокognитивных доменов и симптомов психоза маяком могут оказаться метакогнитивные способности. В подобной сети способности к метапознанию могут серьезно повлиять на исход, но не напрямую, а как активное связующее звено между различными биопсихосоциальными элементами. Таким образом, метапознание позволяет получить более детальную картину сил, формирующих психоз, от генетики и основных мозговых функций до социально-политических аспектов, феноменологии личного страдания, биографии и возможностей человека с диагнозом психоза.

Наконец, наверное, самое очевидное: если из-за нарушений метапознания человек теряет способность осознавать и обрабатывать переживания, которые сопровождают психоз, лечение, направленное на устранение таких дефицитов, может открыть уникальные пути к восстановлению. Здесь есть простор как для применения общих принципов лечения, ориентированного на выздоровление (концепция «recovery»), так и для разработки новых подходов к лечению.

Согласно исследованиям метапознания в контексте общих элементов recovery-концепции, чтобы пациент мог лучше осознать свое психотическое состояние и научиться справляться с ним, лечение скорее должно носить интересующий субъективный характер и подчеркивать суммарное осмысление, а не ставить на первое место клинко-ориентированные подходы с облегчением симптомов и приобретением навыков<sup>2</sup>.

Существует интервенция, разработанная на основе конкретно этой работы, – терапия метакогнитивного прозре-

ния и инсайта (MERIT), представляющая собой интегративную методiku, чувствительную к состоянию метакогнитивных способностей пациента и направленную на поощрение таких способностей с течением времени<sup>6</sup>. Пока эмпирические данные поддерживают эту операционализированную методiku, которая служит примером инновационного подхода, направленного на индивидуальную работу с потерей самоощущения и поддерживающего самостоятельное восстановление.

**Paul H. Lysaker<sup>1</sup>, Ilanit Hasson-Ohayon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; <sup>2</sup>Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

Перевод: Василенко Е.Е. (г. Челябинск)

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

#### Библиография

1. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
2. Lysaker PH, Lysaker JT. Theory Psychol (in press).
3. Lysaker PH, Lysaker JT. Schizophr Bull 2010;36:31-40.
4. Lysaker PH, Minor KS, Lysaker JT et al. Schizophr Res Cogn 2020;19:100142.
5. World Psychiatry 20:3 – October 2021 361
6. Moritz S, Lysaker PH. Schizophr Res 2018;201:20-6.
7. Hasson-Ohayon I, Gumley A, McLeod H et al. Front Psychol 2020;11:567.
8. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis J et al. World Psychiatry 2018;171:49-66.
9. Hasson-Ohayon I, Goldzweig G, Lavi-Rotenberg A et al. Schizophr Res 2018; 202:260-6.
10. 9. Lysaker PH, Gagen EC, Klion R et al. Psychol Res Behav Manag 2020;13:331-

DOI:10.1002/wps.20914

## Развивающаяся нозология расстройств личности и ее клиническое значение

Mulder R. The evolving nosology of personality disorder and its clinical utility. *World Psychiatry*. 2021;20(3):361-362. doi:10.1002/wps.20915

Все более широкое распространение получает мнение о том, что классификации расстройств личности в DSM-IV и МКБ-10 более непригодны для использования. Не имеется убедительных доказательств того, что существует от девяти до одиннадцати отдельных категорий расстройств личности, а ввиду того, что система была слишком сложной, большинство категорий не использовались. Имеющиеся данные указывают на измеряемый характер расстройств личности, при этом тяжесть является наиболее важным определяющим фактором инвалидности и прогноза<sup>1</sup>.

В связи с этим неудивительно, что Американская ассоциация психиатров в DSM-5 и Всемирная организация здравоохранения в МКБ-11 перешли к измеряемым моделям классификации расстройств личности. Рабочая группа DSM-5 предложила модель, которая включала оценку степени тяжести (критерий А) и описание 25 признаков (критерий Б), которые подразделили на 5 доменов, а также 6 индивидуальных расстройств личности на основе категорий DSM-IV. Предложение было отклонено, но опубликовано в разделе III DSM-5 под названием «Альтернативная модель расстройств личности». Несмотря на то, что модель не во-

дит в официальную классификацию, она приобрела аббревиатуру AMPD и прошла множество исследований, оценивающих ее целесообразность и обоснованность.

Модель МКБ-11 также включает измерение степени тяжести (легкое, умеренное и тяжелое расстройство личности) и субсиндромального состояния, называемого «сложным характером». После определения степени тяжести, расстройство личности может быть дополнительно определено с использованием одного или нескольких из пяти доменов, обозначенных как негативная аффективность, отчужденность, расторможенность, диссоциальность и ананкастия. Модель не сохраняет традиционные типы личности, за исключением пограничного спецификатора<sup>2</sup>.

Исследования модели AMPD быстро продвинулись вперед после того, как был разработан инструмент для самоанализа – Личностный опросник для DSM-5 (PID-5). Этот инструмент продемонстрировал адекватные психометрические свойства, включая воспроизводимую факторную структуру, конвергенцию с существующими личностными механизмами и ожидаемые ассоциации с клиническими конструктами<sup>3</sup>. Вопреки мнению Комитета DSM-5 о том,

что модели AMPD не хватает клинической практичности, клиницисты сообщили, что модель продемонстрировала более сильную связь с десятью из одиннадцати клинических суждений, чем категории в DSM-5<sup>4</sup>.

Из-за недавней разработки модель МКБ-11 прошла меньше клинических исследований. Однако исследования обычно сообщают о хорошей достоверности конструкции и надежности тестирования/повторного тестирования<sup>5</sup>. Пять доменов также, по-видимому, являются наиболее подходящей моделью для традиционных симптомов расстройств личности, хотя ананкастия, отчужденный и диссоциальный домены могут быть более четко определены, чем негативная аффективность и растормаживающий домен<sup>6</sup>.

Было задокументировано, что элементы AMPD (измеряемые с помощью PID-5) могут описывать домены черт из МКБ-11<sup>7</sup>. Несмотря на то, что AMPD и МКБ-11 были получены независимо, 4 из 5 доменов схожи; исключение составляют ананкастия в МКБ-11 и психотические симптомы в AMPD. Обе модели демонстрируют относительную преемственность с традиционными категориями расстройств личности и фиксируют большую часть их информации. Модель МКБ-11 превосходно отражает обсессивно-компульсивное расстройство личности, тогда как модель DSM-5 – шизотипическое расстройство личности<sup>8</sup>.

Кроме того, обе модели демонстрируют некоторую преемственность с аспектами личности в общей популяции, измеренными с помощью пятифакторной модели. Негативная аффективность связана с невротичностью, отчужденность – с низкой экстраверсией, расторможенность – с низкой сознательностью, а диссоциация – с низкой уступчивостью. Ананкастия МКБ-11 связана с высокой сознательностью, в то время как психотические нарушения AMPD не особенно согласуются ни с одним из пяти факторов<sup>8</sup>.

На первый взгляд, обе новые модели кажутся более «верными» относительно существующих данных о патологии личности, чем официальная классификация DSM-5. Однако наиболее важное обоснование такого изменения парадигмы – разработка и оценка методов лечения – еще не подвергалось серьезному изучению. Следует отметить, что нет оснований для сохранения старой модели классификации расстройств личности независимо от того, как работает новая модель. Только пограничное расстройство личности имеет доказательную базу, и это в основном говорит нам о том, что множество методов лечения одинаково эффективны, и ни один из них не показал специфическую эффективность для этого расстройства, в отличие от общего психологического стресса и дисфункции<sup>9</sup>.

Тем не менее крайне необходимо провести исследования по вопросам лечения с использованием новой классификации. Был предложен ряд механизмов, которые на основе тщательной оценки степени тяжести и доменов характеристик приводят к последовательной и целостной формулировке, которая обычно предоставляется пациенту и приводит к принятию согласованного подхода к лечению<sup>9</sup>.

Потенциальная проблема заключается в сохранении традиционных категорий расстройств личности в обеих моделях. В модели AMPD сохраняются 6 индивидуальных расстройств личности. Поскольку врачи, специализирующиеся на расстройствах личности, как правило, используют только 3 диагноза (пограничное расстройство личности, антисоциальное расстройство личности и неуточненное расстройство личности), существует опасность того, что они просто продолжат свою текущую практику. Модель МКБ-11 сохраняет только одно расстройство личности – погра-

ничный тип расстройства личности – но его включение может также поставить под угрозу переход к более обоснованной практике. Хотя старые категории не имеют научной основы, ознакомление с ними может помешать клиницистам принять новые классификации.

Таким образом, изменения в классификации расстройств личности представляют собой начало смены парадигмы в диагностике. МКБ-11 и AMPD в достаточной степени согласуются друг с другом. Как показывают данные, обе классификации ставят тяжесть расстройства личности в центр диагноза. Обе имеют измеряемые черты доменов, согласующиеся с такими моделями личности, как Пятифакторная модель. Клиницисты, кажется, понимают и предпочитают оба этих метода. К сожалению, в обеих моделях ощущается необходимость придерживаться традиционных категорий. Сложность, возникшая в модели AMPD, может быть частью причины, по которой она была отклонена комитетом DSM-5. Комитет МКБ-11 почувствовал необходимость пойти на компромисс с определением границ, чтобы избежать аналогичной участи<sup>2</sup>.

Классификация расстройств личности по МКБ-11 теперь является официальной, и будет применяться во многих странах с января 2022 г. Неясно, станет ли AMPD в какой-либо форме официальной когда-нибудь. Есть надежда, что врачи сочтут новые классификации полезными и что их использование приведет к более глубокому пониманию концепции расстройства личности, что приведет к улучшению клинической помощи.

Актуальность индивидуальности в лечении психических расстройств (и физических расстройств, если уж на то пошло) очевидна в большинстве исследований, в которых она измерялась. Однако в клинической практике индивидуальность пациента часто бывает запоздалой мыслью, когда что-то идет не так. Если патологию личности можно будет зарегистрировать относительно легко (с помощью кратких анкет и интервью) и мы сможем отказаться от традиционных категорий, то, на мой взгляд, ее полезность при планировании и прогнозировании результатов лечения станет очевидной.

## Roger Mulder

Department of Psychological Medicine, University of Otago, Christchurch New Zealand

Перевод: Лукьянова А.В. (г. Санкт-Петербург)

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

## Библиография

1. Crawford MJ, Koldobsky N, Mulder RT et al. *J Pers Disord* 2011;25:321–30.
2. Tyrer P, Mulder RT, Kim YR et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:481–502.
3. Al-Dajani N, Gralnick TM, Bagby RM. *J Pers Assess* 2016;98:62–81.
4. Morey LC, Benson KT. *Compr Psychiatry* 2016;68:48–55.
5. Kim YR, Tyrer P, Lee HS et al. *Personal Ment Health* 2016;10:106–17.
6. Mulder RT, Horwood J, Tyrer P et al. *Personal Ment Health* 2016;10:84–95.
7. Bach B, Sellbom M, Kongerslev M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:108–17.
8. Bach B, Sellbom M, Skjernov M et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:425–34.
9. Hopwood CJ. *Personal Ment Health* 2018;12:107–25.

DOI:10.1002/wps.20915

# Третья волна когнитивно-поведенческой терапии и возникновение процессо-ориентированного подхода в психиатрии

Steven C. Hayes<sup>1</sup>, Stefan G. Hofmann<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA; <sup>2</sup>Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Department of Clinical Psychology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

Перевод: Кириллов И. В. (г. Санкт-Петербург)

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

Hayes SC, Hofmann SG. "Third-wave" cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(3):363-375. doi:10.1002/wps.20884

## Резюме

На протяжении десятилетий методы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) тестировались в рандомизированных контролируемых исследованиях на специфических психических синдромах, которые представляли проявления скрытых заболеваний. Хотя эти протоколы были более эффективными по сравнению с условиями психологического контроля, лечением плацебо и даже активной фармакотерапией, дальнейшее повышение эффективности и распространения этих методов тормозилось недостаточным вниманием к процессам изменения. В настоящее время эта картина меняется, что связано с крахом идеи о том, что психические расстройства могут быть классифицированы в отдельные категории, и более пристальным вниманием, которое уделяется непосредственно процессам изменений. Здесь мы рассматриваем контекст этого исторического прогресса и оцениваем влияние новых методов и моделей не на сами протоколы лечения, а на способы воздействия на расширенный диапазон процессов изменения. Выделяют 5 ключевых отличительных особенностей КПТ «третьей волны»: фокус на контексте и цели; взгляд на то, что новые модели и методы должны основываться на других методах КПТ; более широкий и гибкий подход, в отличие от подхода, основанного на признаках и симптомах; распространение процесса на клинициста, а не только на пациента; и расширение на более сложные вопросы, исторически более характерные для гуманистических, экзистенциальных, аналитических или системно-ориентированных подходов. Мы утверждаем, что эти новые методы могут быть рассмотрены в контексте идиографического подхода на основании процессо-ориентированного функционального анализа. Психологические процессы изменения могут быть описаны в шести измерениях: познание, аффект, внимание, самость, мотивация и внешнее поведение. Некоторые важные процессы, проходящие в результате изменений, могут включать несколько измерений. Адаптация стратегий вмешательства к соответствующим процессам у конкретного индивида была бы значительным и важным шагом на пути к прецизионной психиатрической помощи.

**Ключевые слова:** процесс-обоснованный подход, когнитивно-поведенческая терапия, терапии третьей волны, процессы изменения, когниция, аффект, внимание, самость, мотивация, внешнее поведение, прецизионная психиатрическая помощь.

Чтобы некая сфера развивалась в долгосрочной перспективе, она должна четко отличать свои цели от своих стратегий, так чтобы новые стратегии могли быть приняты, когда прогресс застопорится в важных областях. Такова текущая ситуация в современной науке и практике в области психического здоровья. Практически по всем показателям заболеваемость и распространенность проблем психического здоровья растет во всем мире, а наши подходы по достижению улучшения ставятся под сомнение. Депрессия сегодня является основной причиной инвалидности во всем мире<sup>1</sup>, а показатели распространенных психических расстройств стремительно растут, особенно среди молодежи<sup>2</sup>.

В то же время биомедицинские методы лечения становятся более общими, но не более специфичными, а улучшения размера эффекта как для психосоциальных, так и для биомедицинских вмешательств минимальны или отсутствуют<sup>3</sup>. Беспокойство по поводу побочных эффектов и наруше-

ния физиологических процессов стимулируются за счет длительного и частого использования общих классов психоактивных препаратов<sup>4</sup>. Полное геномное картирование сотен тысяч человек не подтверждает ведущую роль генов в этиологии большинства психических расстройств<sup>5</sup>.

В контексте данных вызовов для этой области будет разумно переориентироваться на свою цель. Если это произойдет, то в настоящее время имеется большой объем работы для ориентации нового стратегического подхода.

Наука о вмешательствах в психиатрии давно стремится к пониманию человеческого страдания, основанному на определении функционально важных процессов этиологии, развития, поддержания и изменений, чтобы потом помочь отдельным клиентам достичь своих целей с помощью целенаправленных и эмпирических проверенных методов, учитывающих особенности человека. Эта долгосрочная цель научного анализа подразумева-

лась во всей области психического здоровья на протяжении десятилетий, но стратегии для достижения этой цели различались в разных дисциплинах и эпохах. Временами эти стратегии скрывали эту конечную цель настолько выражено, что исследователи и поставщики услуг практически забыли, почему существуют общепринятые практики.

В этой статье мы кратко рассмотрим историю исследований и практической программы когнитивной и поведенческой терапии (КПТ). Как когнитивное, так и поведенческое направление КПТ начинали с ориентации на конкретного человека, ориентации на процесс, которая вновь стала центральной, поскольку идея о том, что психические расстройства могут быть классифицированы на отдельные, дискретные категории, была в значительной степени опровергнута. Этому переходу способствовала так называемая "третья волна" КПТ, которая затронула ряд новых лежащих в основе процессов изменений.

Область, вероятно, готова к переходу к личностно ориентированным, основанным на доказательствах моделям лечения, которые нацелены на основные процессы изменения, базирующиеся на поддающихся проверке теориях вместо латентных признаков болезни, которые передаются доказательными протоколами. Альтернативная аналитическая повестка может помочь нашей области решить свою главную задачу более эффективно.

## МОДЕЛЬ ЛАТЕНТНОГО РАССТРОЙСТВА В ПСИХИАТРИИ

В традиционной психиатрической нозологии высказываемые переживания и наблюдаемые характеристики индивидуума организуются в "синдромы", которые определяют его/ее ментальное расстройство. Синдром – это набор специфических и не специфических признаков и симптомов, которые имеют тенденцию к совместному проявлению. Совокупно они рассматриваются как проявление латентного расстройства. Предполагается, что люди имеют один и тот же синдром, потому что эти наборы признаков и симптомов вызваны одними и теми же основными этиологическими причинами, выражающимися в характерном последовательном течении, которое может быть изменено известными способами. Это отражено в нашем повседневном языке. Например, мы часто говорим, что у человека "депрессия" или что он "страдает от тревожного расстройства", так же, как кто-то "болен гриппом" или "страдает диабетом".

Синдромальная стратегия является топографической в том смысле, что она максимально нацелена на имеющиеся различия, но при этом ее цель функциональная. Есть надежда, что сосредоточенность на признаках и симптомах в конечном итоге приведет к полезным полноценным категориям, которые "рассекут природу по ее шву" (фраза, приписываемая Платону), раскрывая механизмы возникновения, развития, поддержания и изменения заболеваний. Если эти процессы будут выявлены, то лечение может быть направлено на лежащие в основе болезни, более эффективным образом.

«Клиническая полезность» диагностических категорий – это прагматический принцип, который оправдывает всю концепцию нозологических классификаций. В DSM-5 четко сформулирована конечная цель: «Диагноз психических расстройств должен иметь клиническую полезность: он должен помогать врачам определять прогноз, планы лечения и потен-

циальные результаты лечения своих пациентов»<sup>6</sup>. Предположение, на котором основана эта стратегия, заключается в том, что совокупность признаков и симптомов отражают сходные скрытые процессы заболевания. Если такие процессы существуют, но могут приводить к множеству форм, или множество процессов могут привести к сходным формам, то синдромальная стратегия не будет клинически полезной, потому что в таких случаях топография плохо связана с лежащими в основе процессами. Если процессы изменения нормальные, то они так же не могут адекватно объяснить болезнь. Старение, например, само по себе не признается болезнью, хотя многие процессы старения известны.

Более ранние версии DSM преследовали модели латентных процессов болезни более целенаправленно, принятая теория и принципы, которые были популярны в то время, и затем связывая категоризацию с этими идеями. Первые два издания DSM были в значительной степени основаны на психоаналитической теории. До DSM-III предполагалось, что психические расстройства коренятся в глубоко устоявшихся конфликтах, которые необходимо выявить и разрешить. На метатеоретическом уровне эта точка зрения полностью соответствует латентной модели болезни.

В последнее время психодинамически ориентированные клиницисты попытались воскресить эту стратегию с представлением о том, что расстройства личности лежат в основе всех психических расстройств. Чтобы дополнить DSM, психодинамически ориентированные клиницисты разработали Психодинамическое диагностическое руководство (ПДР-2)<sup>7</sup>. Его цель – описать людей относительно их личностных характеристик, адекватности их психического функционирования, и паттернов формирования симптомов, которые они могут продемонстрировать, с особым вниманием к тому, как они переживают эти симптомы.

В ПДР-2 предполагается, что расстройства заложены в структуре личности клиента и проявляются способами, которые варьируют в зависимости от функциональных возможностей каждого человека. Это также полностью соответствует латентной модели болезни.

## ЭРА ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В то время, когда DSM только зарождалась, альтернативная модель оказала значительное влияние. Первое поколение (или "волна") поведенче-

ской терапии было направлено на решение психологических проблем на основе идиографического применения поведенческих принципов к конкретным случаям. Соглашаясь с тем, что частные события являются законными объектами научного анализа, скиннеровский бихевиоризм подчеркивал, что на наблюдаемых и поддающихся количественному измерению моделях поведения их роли в изменении окружающей среды, частично основываются на убеждении, что открытое поведение, мысли и чувства являются отражением одних и тех же наборов явных случайных событий. Например, утверждалось, что один и тот же аверсивный опыт может привести к страху, мыслям об этой болезненной ситуации, или к открытым попыткам избежать ее<sup>8</sup>. Все эти психологические действия считались проявлением одних и тех же механизмов, и, хотя все они утверждались научно легитимными<sup>8</sup>, не требовалось проводить более сложную работу по рассмотрению частных переживаний для анализа поведения. Метафорически, Скиннер открыл дверь для научного анализа мыслей и чувств, но не дал никаких оснований для того, чтобы войти в нее.

Такой принцип функционального анализа, как «прямая контингентность», все еще существует в прикладном анализе поведения, который используется в основном у детей с нарушениями развития. Ранние поведенческие терапевты добавили необихевиоральные принципы, взятые из ассоциативного и социального обучения к скиннеровским оперантным принципам в попытке понять человеческие проблемы<sup>8-15</sup>.

Для обоих этих направлений поведенческой терапии и прикладного анализа поведения, традиционные диагностические категории были абстрактными понятиями с малоизвестной практической целью. Вместо этого ранние поведенческие терапевты считали, что диагноз должен быть связан с индивидуальным применением научно обоснованных принципов обучения, что приводит к выбору прикладных методов, которые были четко определены и эмпирически проверены. Эта двойная приверженность показана в знаменитом определении поведенческой терапии Franks и Wilson как терапия, состоящая из вмешательств, связанных с «операционально определенной теорией обучения и ответствием хорошо установленным экспериментальным парадигмам»<sup>13</sup>.

Разделения, существовавшие между поведенческой терапией и анализом поведения, были нивелированы их общим разочарованием – избытком психоаналитического мышления и диаг-

ностических стратегий, основанных на нем. Eysenck и Rachman выразили это следующим образом: «Нет невроза, лежащего в основе симптома, а есть просто симптом сам по себе. Избавьтесь от симптома, и вы избавитесь от невроза»<sup>14</sup>. Поведенческие терапевты всех направлений серьезно относились к изменению целевого поведения, а не сомнительных конструкторов болезни<sup>15</sup>. Опасения психоаналитиков по поводу повторного появления симптомов из-за лежащих в основе конфликтов<sup>14</sup> в основном не оправдались<sup>16,17</sup>.

Многие из принципов обучения были выявлены в ходе интенсивных лабораторных исследований небольшого числа людей или животных. Такое происхождение дела позволило специалистам поведенческой терапии сохранить фокус на естественной для клиницистов аналитической программе: применении знаний к конкретным людям с целью анализа и лечения, которые улучшат их результаты. Ранняя поведенческая терапия всегда была в значительной степени ориентирована на человека. Рассмотрим формулировку G.L. Paul'ом одного из наиболее широко обсуждаемых вопросов, которым руководствуются исследователи психологических вмешательств: «Какое лечение является наиболее эффективным для данного человека с этой конкретной проблемой, при каких обстоятельствах, и как это происходит?»<sup>18</sup>.

Этот вопрос побудил клинических исследователей принять новый научный подход к терапевтическому вмешательству. В частности, вопрос Paul был направлен на эмпирическое обоснование лечения в конкретных областях психологии, которые соответствуют потребностям индивидуума на основе известных процессов развития, поддержания и изменения. В отличие от традиционной психиатрической нозологии, не предполагается наличие латентных заболеваний – вовлеченные процессы могут быть относительно нормальными, и только их сочетание или контекстуальная чувствительность могут быть патологическими. Несмотря на эти различия в предположениях, не следует упускать из виду, что на более глубоком уровне существует общий интерес к определению клинически полезных процессов, которые объясняют происхождение, развитие, поддержание и изменения при заболевании.

Определение, данное Franks и Wilson, показывает, насколько сильно ранняя поведенческая терапия опиралась на принципы обучения, особенно взятые из исследований животных<sup>13</sup>. Это утверждение содержит стратегическое предположение, что поведенче-

ские принципы, которые применимы к животным, представляют собой относительно адекватный начальный набор принципов, из которого можно построить функциональный анализ, объясняющий человеческое поведение и переживания.

Развитые теории человеческого познания и эмоций только формировались, но к концу 1970-х годов ограничения, связанные с прямым контингентным подходом, заставили обратить на них внимание. В то время как поведенческая терапия начала открываться для более широкого спектра процессов, которые могут объяснить психопатологию, система DSM-III и поток финансирования, который она высвободила, начали привлекать внимание исследователей КПТ и разработчиков лечения. Это оказало значительное влияние на стратегическое видение традиции.

## ВТОРАЯ ВОЛНА КПТ

Из всех подходов к психологическому лечению, КПТ наиболее тесно связана с психиатрической нозологией по систематике DSM/МКБ, хотя традиция, из которой она произошла была идиографической и ориентированной на процесс, и все равно предполагала наличие латентных заболеваний. Эта диалектика до сих пор является источником значительных споров в рамках КПТ.

Основное положение второй эры (или "второй волны") КПТ, пионерами которой были А.Т. Beck и А. Ellis, заключается в том, что дезадаптивные когниции способствуют поддержанию эмоционального дистресса и поведенческих проблем<sup>19,20</sup>. Согласно модели Beck, эти дезадаптивные когниции включают общие убеждения, или схемы, о мире, себе и будущем, порождающие конкретные и автоматические мысли в конкретных ситуациях<sup>19</sup>. Базовая модель предполагает, что терапевтические стратегии, направленные на изменение этих дезадаптивных когниций, приводят к изменениям в эмоциональном дистрессе и проблемном поведении.

Когнитивный подход позволил создать альтернативные интерпретации биологических моделей, но сильной стороной в эпоху DSM стало то, что они могли быть согласованы с медицинской моделью болезни. КПТ последовала за психиатрией, разрабатывая конкретные протоколы для синдромов с возможностью их проверки в рандомизированных контролируемых испытаниях. Исследование механизмов и процессов стало в некоторой степени второстепенным. Протоколы КПТ становились все более конкретными, направленными на определен-

ные синдромы DSM в соответствии с моделью латентного заболевания.

В качестве примера можно привести историю о паническом расстройстве. Первоначальная концептуализация этого диагноза была основана на медицинской модели болезни, предполагающей существование отдельных и взаимоисключающих синдромов с присущей им органической этиологией и специфическими показаниями к лечению<sup>21,22</sup>. D.M. Clark представил свою когнитивную модель, ссылаясь на биологические исследования, когда он писал: «Парадоксально, но когнитивную модель панических атак легче всего представить при обсуждении работ сфокусированных на нейрохимических и фармакологических подходах к пониманию паники»<sup>23</sup>.

Модель Clark объясняет панические атаки как следствие «катастрофической», неправильной интерпретации определенных телесных ощущений, таких как учащенное сердцебиение и одышка<sup>23</sup>. Примером такого катастрофического мышления может служить случай неправильной интерпретации, когда здоровый человек воспринимает учащенное сердцебиение как свидетельство приближающегося сердечного приступа. Порочный круг когнитивной модели предполагает, что различные внешние (например, поход в супермаркет) или внутренние (например, ощущения тела или мысли) стимулы вызывают состояние страха, если они воспринимаются как угрожающие: «Например, если человек считает, что с его сердцем что-то не так, он вряд ли будет воспринимать сердцебиение, которое провоцирует приступ, как нечто отличное от самого приступа. Вместо этого он, скорее всего, будет рассматривать и то, и другое как аспекты сердечного приступа или близкого к нему заболевания»<sup>23</sup>.

Данная модель предполагала, что биологические переменные могут провоцировать приступ, вызывая физиологические изменения или усиливая пугающие телесные ощущения. Поэтому фармакологическое лечение может быть эффективным в снижении частоты панических атак, если оно уменьшает частоту телесных ощущений, которые могут вызвать панику, или если они блокируют телесные ощущения, которые сопровождают тревогу. Однако, если склонность пациента интерпретировать телесные ощущения не изменится, прекращение медикаментозного лечения будет связано с высокой частотой рецидива.

Эта модель имеет эмпирическую поддержку, и когнитивное содержание достоверно влияет на синдромальные признаки и симптомы<sup>24</sup>. Например, пациенты с паническими расстройствами

ми, которые были проинформированы об эффектах вдыхания CO<sub>2</sub>, сообщили о меньшей тревоге и меньшей частоте катастрофических мыслей, чем неинформированные люди<sup>25</sup>. Более того, пациенты с паническими симптомами, которые считали, что они контролируют количество вдыхаемого ими CO<sub>2</sub> путем выключения, были менее склонны к панике, чем люди, которые знали, что у них нет контроля над этим<sup>26</sup>. Когнитивный протокол, который был развернут для лечения панического расстройства, основанный на этих когнитивных идеях, легко поддается стандартизации, и было относительно меньше необходимости связывать конкретные компоненты лечения с конкретным индивидуальным функциональным анализом.

Более подробные и методологически адекватные исследования того, как именно происходит изменения, были отложены, в результате протоколы КПТ стали более сфокусированы на синдромах, а не на процессах. Из-за уменьшения потребности в точности понимания процессов было меньше усилий по отсеиванию неясных, непоследовательных и даже противоречивых теоретических и философских позиций. Началась золотая эра "протоколов для синдромов" с огромным ростом исследований в области КПТ и финансированием лабораторий КПТС.

Почти 300 метааналитических исследований изучали КПТ для решения широкого спектра проблем, определяемых DSM. Наиболее эффективна КПТ оказалась для тревожных расстройств, соматоформных расстройств, булимии, проблем с контролем гнева, и общего стресса<sup>27</sup>. Эффективность КПТ доказана во многих рандомизированных контролируемых испытаниях, часто в сравнении с наиболее эффективными лекарствами. КПТ помогла бесчисленному количеству людей и спасла множество жизней. Это привело к внедрению экономически эффективной политики здравоохранения во многих развитых странах по всему миру.

В настоящее время на переднем крае находится инициатива Великобритании под названием "Улучшение доступа к психологической терапии (IAPT)"<sup>28</sup>. Эта программа оказалась весьма успешной: примерно каждый второй из людей, использующих программу IAPT для лечения депрессии, тревоги или других психических расстройств, выздоравливает, а двое из трех демонстрируют значительные улучшения<sup>29</sup>. В то же время относительная сила доказательств позволяет предположить, что роль когнитивного и эмоционального содержания являет-

ся определяющей в психопатологии, что позволяет охватить вопросы о процессах изменения, лежащих в основе стратегий КПТ. Учитывая относительный успех и совокупность доказательств в пользу КПТ, эти открытые вопросы кажутся разрешимыми.

В связи с повсеместной распространенностью синдромальной диагностики, все более узконаправленные интервенционные протоколы были собраны в рамках КПТ. Это способствовало все большему дроблению областей знаний и опыта и трудности целостного рассмотрения.

### ТРЕТЬЯ ВОЛНА КПТ

Под поверхностью скрывается комплекс опасений, накопившихся в конце 1990-х и начале 2000-х гг., которые начали проливать свет на необходимость теоретического и философского развития в рамках поведенческой и когнитивной традиций. К ним относятся эмпирические вопросы, такие как неожиданный относительный успех более узконаправленных и откровенно поведенческих методов по сравнению с полноценными протоколами КПТ, такими как современные формы поведенческой активации в лечении депрессии<sup>30</sup>; неожиданные результаты многофакторного анализа исследований КПТ<sup>31,32</sup>, в которых когнитивные компоненты не были признаны ключевыми для достижения результатов; и необъяснимый ответ на протоколы КПТ на ранних сессиях, до того, как предположительно критические элементы модели были представлены<sup>33</sup>. Данные вопросы также включали непоследовательные свидетельства процессов изменения с использованием показателей, полученных из традиционных теоретических моделей<sup>34,35</sup>. Во всех этих областях существуют контраргументы<sup>36</sup>, которые отвечают на вопросы, считавшиеся устоявшимися в рамках КПТ и теперь неожиданно оказавшиеся под пристальным вниманием.

В то же время доминирование элементарных реалистических (или "механистических") предположений было оспорено известными исследователями КПТ, которые заняли более функциональную и контекстуальную философскую позицию<sup>37,38</sup>. Большинство традиционных моделей КПТ предполагали, что психопатология и ее лечение могут рассматриваться как результат множества частей, отношений и сил, которые онтологически существуют и, следовательно, нуждаются в моделировании подобно тому, как машина может быть смоделирована с помощью чертежа. В отличие от этого, некоторые исследователи КПТ на-

чали принимать конструктивистские предположения – более описательную форму философского контекстуализма<sup>38,39</sup>, в которой сама основа или значение событий могут быть оценены только в их историческом и ситуационном контексте, а также в свете целей самого научного анализа.

Постепенно стало ясно, что некоторые различия внутри семейства интервенций КПТ отражают различия в априорных предположениях и философии науки в таких областях, как единицы анализа или критерии истинности<sup>37</sup>. Для контекстуалиста абстрагирование психологического действия требует понимания и оценки его истории и цели, поскольку единицей анализа всегда является "действие в контексте". Для элементарного реалиста действие и его природа, казалось бы, могут быть оценены отдельно, подобно тому, как деталь, взятая из разобранной машины, может быть рассмотрена за кухонным столом. Например, для реалиста "беспокойство" можно рассматривать как негативную эмоцию, основанную на ее форме, частоте или интенсивности; для контекстуалиста, в широком диапазоне форм, частоты или интенсивности, можно сказать, что тревога функционирует негативно или позитивно в зависимости от контекста ее возникновения<sup>40</sup>.

Эти различные фундаментальные предположения в методах "третьей волны" КПТ проникли в созданные ими клинические методы и привели к быстрому росту новых процессов изменений, которые фокусировались на функции познания и эмоций, а не на их форме как таковой. Например, вместо того, чтобы изменить форму, частоту или ситуационную чувствительность так называемых "негативных" эмоций или мыслей, как это может быть сделано в традиционном КПТ, методы "третьей волны" чаще направлены на отношение клиента к его/ее собственному опыту. А разнообразные процессуально-ориентированные модели и наборы методов возникли в рамках "третьей волны" КПТ, включая диалектическую поведенческую терапию (ДПТ)<sup>41</sup>, когнитивную терапию, основанную на осознанности (КТНОО)<sup>42</sup>, метакогнитивную терапию (МКТ)<sup>43</sup>, функционально-аналитическую психотерапию (ФАП)<sup>44</sup>, терапию принятия и ответственности (ТПО)<sup>45</sup>, современные формы поведенческой активации<sup>46</sup>, и некоторые другие<sup>47</sup>.

Первоначальный шок от "третьей волны" уже прошел<sup>37,47</sup>. В настоящее время КПТ является более широким зонтичным термином, который включает в себя различные философские предположения, целевые процессы,

подходы к вмешательству и философии, существующие бок о бок. Более традиционные поведенчески-ориентированные методы лечения уделяют больше внимания истории и контексту, поскольку они непосредственно влияют на открытые действия. Более когнитивно ориентированные методы лечения разделяют основную предпосылку о том, что психические расстройства и психологический дистресс поддерживаются когнитивным содержанием. Методы "третьей волны" происходят из обеих этих областей, но все они сосредоточены на отношении человека к его/ее собственному опыту.

Объем исследований "третьей волны", доступный в настоящее время, настолько обширен, что не представляется возможным адекватно охарактеризовать его ни через отдельные исследования, ни даже через отдельные метаанализы. Только в области ТПО в настоящее время насчитывается более 420 рандомизированных контролируемых исследований<sup>48</sup> и около 80 метаанализов<sup>49</sup>, охватывающих широкий спектр тем, от психического здоровья до физического здоровья, спорта, социальных изменений и высокой производительности.

Некоторые из методов "третьей волны" не уступают "золотому стандарту" традиционной КПТ, но исследования показали, что такая формулировка некорректна, потому что разные переменные обуславливают разные результаты. Точно так же, как нельзя фокусироваться на основных эффектах статистически, когда обнаружена значительная взаимосвязь, так нельзя и сравнивать протоколы в общей манере, когда регулярно присутствуют сторонние переменные.

Рассмотрим, например, серию исследований из лаборатории М. Craske в Университете Калифорнии, Лос-Анджелес (UCLA), сравнивающую традиционную КПТ с ТПО у людей с тревожными расстройствами. В исследовании, посвященном воздействию на основе КПТ по сравнению с воздействием, основанным на ТПО<sup>50</sup>, был сделан фокус на том, "какой протокол лучше" – первоначально предполагалось, что ТПО превосходит КПТ на основе ослепленных клинических оценок после лечения до последующего наблюдения. Однако вскоре последовали исследования, показавшие, что это выводит в заблуждение, поскольку анализ переменных показал более сложную картину. Например, те, у которых были только тревожные проблемы, лучше справлялись при традиционной КПТ, в то время как пациенты с проблемами тревоги и депрессии лучше справились при ТПО<sup>51</sup>. Несколько до-

полнительных исследований, проведенных той же группой ученых, выявили другие значимые переменные: например, в группе со смешанными тревожными расстройствами ТПО был лучше для тех, у кого изначально был высокий уровень поведенческого избегания<sup>52</sup>, в то время как КПТ была лучше для лиц с социальной фобией, если они имели очень высокие уровни исходной психологической ригидности<sup>53</sup>.

В контексте регулярных протоколов и строгого контроля переменных вопрос "что лучше" между "второй волной" и "третьей волной" КПТ является научно и клинически бессмысленным. Скорее, результаты свидетельствуют о том, что терапевтам необходимо знать об обоих типах моделей и методов.

После основных выводов о сопоставимости между различными методами КПТ в разные эпохи и "волны", была выполнена серия исследований, показывающих, что функционально важные процессы изменения и идентифицированные посредством медиационного анализа иногда различаются, а иногда и нет. Более того, сами результаты медиационного анализа не всегда совпадают.

Приведем в пример серию исследований, проведенных в Калифорнийском университете, чтобы прояснить этот момент. В исследовании по лечению социального тревожного расстройства с помощью либо ТПО, либо традиционной КПТ быстрое снижение негативных когнитивных в начале лечения отмечалось в обеих программах, но быстрое уменьшение "избегания переживаний" (тенденция избегать сложных личных переживаний) было механизмом изменения, характерным для ТПО<sup>54</sup>. Когнитивное расщепление (т.е. способность переживать мысли и чувства, дистанцироваться от них, чтобы уменьшить их автоматическое воздействие на поведение) снижало беспокойство, поведенческое избегание и улучшало качество жизни в обоих методах, но более достоверные результаты были при использовании КПТ, чем при использовании ТПО<sup>55</sup>.

Такая же картина различий и совпадений была показана в нескольких исследованиях, которые изучали функционально важные пути изменений в КПТ в разные эпохи и "волны". Например, когнитивное расщепление, по видимому, снижает депрессию в ТПО в большей степени, чем в КПТ<sup>56</sup>, в то время как результаты традиционного КПТ для хронической боли опосредованы принятием боли, несмотря на то, что это не является целью протоколов КПТ<sup>57</sup>. В многодисциплинарной, многокомпонентной, групповой програм-

ме КПТ для взрослых с хронической болью, до начала лечения измерялась психологическая гибкость (основная мишень ТПО), которая достоверно влияла на конечные результаты, изменения в каждом из аспектов психологической гибкости, измеренной в ходе исследования (принятие, когнитивная разрядка, когнитивная расщепление), которые по отдельности опосредовали конечные результаты<sup>58</sup>.

Подобные результаты вызвали значительное движение в сторону повышения компетентности лечения и процессов изменения в КПТ. Имеет мало практического смысла сосредотачиваться на протоколах лечения синдромов, если фактическая последовательность психологических изменений, которые функционально важны для результатов, не обязательно предполагает механизмы, находящиеся в предпочтении разработчиков протоколов. Разработчики традиционной КПТ могут быть немного удивлены, увидев, что принятие боли опосредует результаты лечения хронической боли, несмотря на тот факт, что оно никогда не было явно направлено на это в разработанной ими терапии<sup>57,58</sup>. Аналогично разработчик ТПО может быть озадачен, что при очень высоком начальном уровне избегания переживаний у людей с тревожными расстройствами может быть предпочтительнее использовать традиционную КПТ вместо ТПО, даже если это всегда было ключевой целью ТПО, но не традиционной КПТ<sup>53</sup>.

Процесс достижения консенсуса, запущенный Ассоциацией поведенческой и когнитивной терапии, является ярким примером такого изменения фокуса внутри КПТ. Эта ассоциация объединила более десятка профессиональных сообществ для разработки руководящих принципов и для интегрированного образования, и обучения в когнитивной и поведенческой психологии<sup>59</sup>. Среди их рекомендаций были следующие ключевые идеи, которые должна включать в себя современная КПТ: ясность в отношении философских предпосылок; понимание процессов изменения; способы адаптировать методы вмешательства к потребностям людей; и компетентность в предоставлении широкого спектра полезных инструментов в различных направлениях, эпохах и "волнах" КПТ.

Изменчивость "волн КПТ" происходит от сдвигов в организационных предположениях, в случае чрезмерной узости которых: "процессы изменения могут быть в значительной степени заимствованы у животных", однако затем следует тезис "нет, когнитивное содержание является ключевым для лечения паци-

ента, но при этом не учитывается", а затем "отношения к опыту являются ключевыми, но остаются в стороне из-за сосредоточенности на содержании". Все эти предположения содержат определенную правду, но все они слишком ограничены для всей сферы психического здоровья и усилий, направленных на изменение траектории развития научно обоснованной помощи. Например, все эти стратегические предположения в поколениях ТОС недооценивают генетические, эпигенетические и нейробиологические процессы, или социокультурные процессы, которые влияют на человеческое функционирование.

Медленный прогресс развития доказательной медицины, при наличии гигантского количества пациентов<sup>60</sup>, требует положить конец чрезмерно узким стратегическим положениям, которые заставляют область психического и поведенческого здоровья от одного чрезмерного упрощения переходить к другому. Хотя полезные знания возникали в каждую из этих эпох, настало время сосредоточиться на наборе организационных принципов, которые позволят выделить наиболее важные принципы и механизмы для использования всеми исследователями и клиницистами. Для того чтобы это произошло, нам необходимо пересмотреть, что такое доказательная медицинская помощь.

Начался интегративный цикл, который, как мы утверждаем, может нести не только КПТ, но и вся область доказательной медицины. Благодаря проблемам разного рода, поднятых методами "третьей волны", в современной КПТ в последнее время наблюдается огромный рост исследований, посвященных процессам изменений, особенно в форме исследований по модерации лечения и медиации. Взятые вместе, эти результаты закладывают основу для нового развития.

### **"ТРЕТЬЯ ВОЛНА" И ПРОЦЕССЫ ИЗМЕНЕНИЙ**

Когда была предложена "третья волна" КПТ, это было признанием изменений, которые происходили во всех направлениях КПТ в то время<sup>35</sup>. Были выделены 5 ключевых особенностей<sup>61</sup>. Во многом так же, как когнитивные методы были ассимилированы в поведенческую терапию как более широкое развитие традиции, так за последние 15 лет практически все эти изменения были ассимилированы в ядро КПТ в целом. Рассмотрим их, потому что они помогают сформировать фундамент для протоколов, основанных на процессе изменений.

### **Фокус на контексте и функции**

Практически все более новые методы КПТ сфокусированы на принципах изменения, которые в большей степени касаются контекста и функции психологических событий (например, мыслей, чувств и открытых действий), а не их содержания.

С когнитивной точки зрения примеры таких изменений включает МКТ в отличие от КПТ, в МКТ мало внимания уделяется изменению содержания мыслей, скорее, акцент делается на изменении осознания и отношения к мыслям<sup>62</sup>, и МКТ не пропагандирует оспаривание негативных автоматических мыслей или традиционных схем<sup>63</sup>, потому что в то время как КПТ занимается проверкой обоснованности мыслей, МКТ в первую очередь занимается изменением того, как мысли переживаются и регулируются<sup>63</sup>.

В более рационализованных с точки зрения поведения методах примерами такого изменения может служить современная поведенческая активация (в которой "вмешательства направлены на функцию негативного или руминативного мышления, в отличие от когнитивной терапии, в которой акцент делается на содержание"<sup>30</sup>), и ТПО (в которой модель указывает на контекст вербальной активности как на ключевой элемент терапии, а не ее содержание; иначе говоря, дело не в том, что люди думают о неправильных вещах, – проблема в том... как сообщество вербально поддерживает его чрезмерное регулятивное поведение<sup>64</sup>).

### **Обзор новых моделей и методов, строящихся на разных направлениях КПТ**

Развитие области заключается в постепенном накоплении полезных инструментов. В случае с моделями "третьей волны" это было описано как основная тенденция к "трансформации этих более ранних фаз в новую, более широкую, более взаимосвязанную форму". Таким образом, хотя последствия могут быть революционными, процессы, приводящие к этим изменениям, являются эволюционными<sup>37</sup>.

Более новые методы КПТ приняли эту идею, и хорошо проверенные процессы и механизмы были включены в протоколы. Такие методы, как экспозиция, тренировка навыков, самоконтроль и поведенческие домашние задания, были почти повсеместно включены. Структура КПТ изменилась по мере того, как эти процессы были ассимилированы. Например, экспозиция теперь больше связана с ценностно-ориентированным обучением, чем

эмоциональное привыкание как таковое. Аналогично, вместо того чтобы использовать его для оспаривания и изменения конкретных мыслей, запись мыслей используется для децентрации или разрядки – фиксации мыслей, чтобы уменьшить их автоматическое воздействие. Аналогично когнитивная переоценка в настоящее время больше сосредоточена на когнитивной гибкости и полезности разнообразных доступных конструкций, а не на том, чтобы заметить и устранить большинство или все когнитивные ошибки.

### **Фокус на широком и гибком подходе в сравнении с синдромальным**

Для более современных методов характерно то, что они были относительно широко сфокусированы. Это проявляется в сфере их применения и широте их процессов изменения. Гибкий и функциональный внимательный подход КПТ, работа с ценностями в ТПО, эмоциональная регуляция, навыки ДПТ, фокус на настоящем в МКТ могут быть применимы практически к любой жизненной ситуации, а не только к узко понимаемой клинической патологии.

Отчасти в результате этого фокус на конкретных синдромах быстро разрушился в последние 15 лет развития КПТ, и это, в свою очередь, создало основу для перехода, который, как мы предполагаем, происходит к процессной модели научно обоснованного вмешательства. КПТ быстро становится настолько "трансдиагностической", что даже этот термин больше не является адекватным. Действительно, "третья волна" КПТ, похоже, имеет особую близость к вопросам жизнестойкости и позитивного роста, а также к облегчению проблем<sup>65</sup>.

### **Применение к клиницисту, а не только к клиенту**

Почти все новейшие методы КПТ требуют времени, чтобы применить вмешательство к практикующему, а не только к клиенту. В ДБТ задача "состоит в том, чтобы применять терапию друг к другу, чтобы помочь каждому терапевту оставаться в рамках терапевтического протокола"<sup>41</sup>. В МКТ «возможно, самым важным руководящим принципом является личная практика внимательности инструктора»<sup>66</sup>. В ФАП «для того, чтобы наилучшим образом прислушиваться к опыту клиента, терапевты сначала должны быть в контакте со своим собственным»<sup>67</sup>. В ТПО «не существует фундаментального различия между терапевтом и клиентом на уровне про-



цессов, которым необходимо научиться»<sup>68</sup>.

Отчасти это связано с тем, что данные методы, возможно, являются более эмпирическими, и есть вера в то, что вы не можете научить тому, чего вы не можете сами сделать. Другая часть картины в том, что эти методы больше основаны на том, как нормальные психологические процессы могут происходить способами, которые наносят психологический вред, и как эти процессы могут быть переестроены, чтобы привести человека к лучшему состоянию. Эмпирически эта идея была подтверждена доказательствами, что методы «третьей волны» приводят к положительным психологическим результатам для практиков и стажеров, а не только их клиентов<sup>69</sup>.

### Раскрытие более сложных вопросов

Новые формы когнитивно-поведенческой терапии, не колеблясь, пытаются решить самые разные большие и сложные вопросы, исторически характерные для человечества, гуманистического, экзистенциального, аналитического или системно-ориентированного подходов, в отличие от традиционного КПТ. Например, ТПО адресовано вопросам ценностей и создания смыслов, что чаще встречается в экзистенциальной терапии, или эмоциональной открытости и взглядов, которые могут иметь место в гуманистической или гештальт-терапии. ФАП же уделяет особое внимание качеству терапевтического альянса и как использовать его для создания более поддерживающих отношений, что и следовало ожидать в психологии подхода Rogerian. ДПТ делает упор на межличностную валидацию, насколько это возможно сделать в гуманистических подходах.

Действительно, хотя теоретические концепции и способы обсуждения этих явлений могут различаться, было бы трудно найти любой основной вопрос в более глубоком понимании клинической работы, которая все еще остается полностью вне традиции КПТ, в которую включены все ее поколения, эпохи и «волны». В некоторых случаях такая широта возникает из-за того, что современная КПТ – это просто заимствование методов, но в большинстве случаев это возникает из-за подходов «третьей волны», которые проникают в проблемы, ранее игнорируемые. ТПО, например, фокусируется на выбор ценностей, являясь при этом относительно уникальной техникой, которая, будучи глубоко резонансной лично, в своем фокусе держит и различные традиции.

### ПЕРЕВОД ОЩУЩЕНИЙ В РАБОЧУЮ ТАКТИКУ ПОВЕДЕНИЯ КОГНИТИВНО-ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

По мере того как эти основные обязательства были опубликованы, появилось большое количество свидетельств о процессах изменений. Их можно определить как основанные на теории, динамичные, прогрессивные, контекстуально обусловленные, модифицируемые и многоуровневые механизмы, которые возникают в предсказуемых, эмпирически установленных последовательностях, ориентированных на желаемые результаты<sup>70</sup>.

Эти процессы основаны на теории в том смысле, что они связаны с четкими научными заявлениями об отношениях между событиями, которые ведут к поддающимся проверке предсказаниям и методам воздействия; динамичных, потому что они могут включать контуры обратной связи и нелинейные изменения; прогрессивных, потому что они могут быть расположены в определенной последовательности для достижения целей лечения или профилактики; контекстуально привязанных и модифицируемых, так как они непосредственно предлагают ядра вмешательства в пределах досягаемости практиков; и многоуровневые, потому что некоторые процессы вытесняют или вложены в другие.

Литература о процессах изменений обширна. Большая часть из них представлена в форме анализа посредничества. Если рассматривать только исследования посредничества в рамках рандомизированных контролируемых испытаний, можно выявить более 1000 значимых результатов, охватывающих более 100 процессов изменения<sup>71</sup>. В то время как номотетическая, основанная на пара-вариативной, линейной и однонаправленной природе посредничества методика, в конечном итоге должна быть отброшена в пользу идиографического комплексного сетевого анализа<sup>72</sup>, эта литература обеспечивает эмпирическую основу для тех шагов, которые сейчас требуются в доказательной медицине.

Далее мы обобщаем литературу по психологическим процессам изменений в КПТ, уделяя основное внимание процессам с медиативными доказательствами. Наша основная мысль заключается в том, что, благодаря своей прогрессивной работе над процессами и процедурами, эпохи и «волны» КПТ создали фундамент, который теперь позволяет всей сфере психического здоровья выйти за рамки протоколов, которые сфокусированы на синдромальных образованиях, в новую, идио-

графическую форму основанного на процессах функционального анализа<sup>73</sup>.

Как мы подчеркнем, этот шаг действительно был мощно продвинут методами и моделями «третьей волны», и стратегическими и предположительными функциями, которые мы уже рассмотрели, но в зрелом процессном подходе все эмпирически хорошо установленные процессы и основы вмешательства, которые приводят их в движение, должны быть включены в доказательную помощь независимо от происхождения.

С эмпирической точки зрения психологические процессы изменения могут быть грубо организованы в 6 измерений, которые мы рассмотрим по очереди.

### Познание

Более новые формы КПТ добавили несколько процессов изменения в измерении познания, но все они сосредоточены на изменении отношений мыслителя к мыслям. Особенно хорошо поддерживаемые процессы изменения в новых формах КПТ включают когнитивную разрядку<sup>74</sup> (которая представляет собой способность переживать мысли с чувством дистанции от них, чтобы уменьшить их автоматическое поведенческое воздействие) и нереактивность<sup>75,76</sup> (позволяющая когнитивным или другим переживаниям приходиться и уходить без реакции на них в попытке изменить их). Оба эти процесса изменяют воздействие человеческого познания путем изменения отношения человека к своим собственным мыслям, а не пытаюсь изменить форму, частоту или ситуационную чувствительность самой мысли. Таким образом, это контекстуально, а не содержательно ориентированные процессы – ключевая особенность многих процессов «третьей волны».

Данные новые концепции также повлияли на наше понимание традиционных, более ориентированных на содержание, когнитивных конструкторов КПТ, таких как когнитивная переоценка<sup>77</sup>, руминация и беспокойство<sup>78</sup>, катастрофизация<sup>79</sup> и дисфункциональные мысли<sup>80</sup>. Например, негативным считается не простое появление тревоги, а ее связанность с раздражителем. Аналогично переоценка – это не способ добраться до «правильной мысли» или избавиться от «неправильной мысли», а скорее то, что существует множество мыслей, способных направлять действия, и клиенту следует замечать и сохранять более функциональные из них. Похоже, складывается консенсус в отношении того, что наиболее необходимым является достаточная здоровая психологическая

дистанция от мыслей, чтобы убеждения и когнитивные конструкции не были чрезмерно запутанными, либо через избегание и подавление, либо через привязанность и жесткое принятие<sup>81,82</sup>. Кроме того, необходима достаточная когнитивная гибкость<sup>81</sup>, чтобы в данной ситуации был доступен целый ряд возможных полезных конструкций и чтобы человек мог научиться тому, что является наиболее полезным в данном контексте.

## Аффект

В новых формах КПТ к тем процессам, на которые направлена традиционная КПТ, добавились разнообразные аффективные процессы. Все эти новые концепции сосредоточены на том, как человек относится к эмоциям, в таких областях, как открытость аффекту, готовность к углублению опыта и важность обучения на эмоциональном опыте<sup>62</sup>. Наиболее часто поддерживается принятие<sup>82,84,85</sup> – готовность испытывать аффект без ненужного бегства, избегания или ограничения. Далекое от смирения, принятие подразумевает активное принятие опыта и извлечение уроков из содержания аффективных событий. Другие примеры более новых аффективных процессов тесно связаны с принятием, включая самосострадание или доброжелательность к себе<sup>86</sup> и терпимость к дистрессу<sup>87</sup>.

Более сфокусированные на содержании понятия, встречающиеся в традиционной КПТ, такие как позитивный и негативный аффект<sup>88</sup>, одиночество<sup>89</sup> и безнадёжность<sup>90</sup>, все еще являются важными клиническими ориентирами, особенно при чрезмерной частоте или интенсивности, но более новые процессы расширяют клиническое значение этих аффективных содержаний. Например, было показано, что негативный аффект наиболее вреден для поведения, когда он запускает процессы подавления и избегания<sup>91</sup>. Когда же этого не происходит, способность замечать и описывать негативные эмоциональные переживания может предсказывать позитивные клинические траектории даже при присутствии стрессовых эмоций, определяемых просто их формой<sup>92</sup>. Эти позитивные траектории могут в свою очередь уменьшать негативный аффект с течением времени, и, таким образом, традиционные процессы, ориентированные на содержание, в определенной степени также могут быть долгосрочными маркерами неправильного управления более контекстуальными стратегиями эмоциональной регуляции.

## Внимание

Традиционная КПТ не имела богатого концептуального языка для регуляции внимания, за исключением малого числа концепций, таких как руминация и беспокойство, которые являются как аттенционными, так и когнитивными. В отличие от этого, работа над вниманием была гораздо сильнее выражена в более новых формах КПТ. Почти все методы "третьей волны" СВТ включают формы вмешательства, основанные на инфлексии или созерцательной практике, и все эти методы, таким образом, включают обучение гибкому, подвижному и добровольному контролю над процессами внимания<sup>61,93</sup>. Такая тренировка может происходить посредством созерцательных упражнений, целенаправленного обучения контролю внимания, управляемых образов или других средств. Способы сосредоточения на настоящем моменте: переключение или сохранение внимания, расширение или сужение внимания в зависимости от ситуации.

Вмешательства, связанные с внимательностью, влияют на широкий набор процессов изменения, которые выходят далеко за рамки процессов внимания как таковых<sup>94</sup>, а "внимательность" как термин страдает от широкого разнообразия трактовок и перспектив, которые отражают его разнообразную историю происхождения. Тем не менее связь между вниманием и внимательностью настолько сильна, что иногда "внимательность" используется как виртуальный синоним внимательности. Центральное значение этого аспекта проявляется и в том, как эти процессы взаимодействуют. Например, переход от сосредоточения внимания на содержании мысли к самому процессу мышления (как при когнитивной дефлексии) отчасти является переключением внимания внутри когнитивной области. Аналогичные утверждения можно сделать и в отношении "третьей волны" процессов изменения аффекта, самооощущения или мотивации.

## Я

Работа над саморегуляцией и самоменеджментом началась в эпоху поведенческой терапии<sup>95</sup> и продолжилась в традиционном КПТ с такими понятиями, как самоэффективность<sup>96</sup>. "Третья волна" привнесла более духовные смыслы самореализации в научно обоснованную помощь с помощью таких понятий, как наблюдающее "я" или "самоконтекст"<sup>84</sup>, саморазвитие<sup>97</sup>, самососредоточение<sup>98</sup>, или чувство духовности<sup>99</sup>.

Эти самооощущения не определяются оцениваемым содержанием – более того, в подходах "третьей волны" концептуализированное и оцениваемое "я" обычно рассматривается как бесполезный психологический процесс<sup>84</sup>. Скорее, они относятся к чувству чистого осознания или принятию перспективы, которое позволяет или включает в себя сознательный опыт, но не определяется его содержанием.

Из всех областей развития эта, пожалуй, самая сложная с эмпирической точки зрения, поскольку эти более глубокие чувства самости трудно измерить с помощью самоотчета. Самость, которая определяется чистым осознанием, является не столько объектом для размышлений, сколько маркером человеческого сознания<sup>99</sup>. Человеческое сознание – слишком центральная тема в истории психологии и поведенческих наук, чтобы обойти ее стороной, но ее сложность трудно переоценить. Тем не менее исследования показали значимость этих процессов "третьей волны" для результата<sup>100</sup>.

## Мотивация

Мотивация занимала ключевое место в ранней поведенческой терапии, особенно в форме подкрепления и постановки целей. Эти процессы до сих пор имеют известное значение<sup>101</sup>, наряду с такими традиционными мотивационными концепциями, как намерения и ожидания<sup>102</sup>. Более новые формы КПТ, особенно ТПО, добавили акцент на выбранные ценности как ключевой медиатор изменений<sup>84,103</sup>. Принятие выбора ценностей как мотивационного процесса необходимо рассматривать в контексте других изменений, добавленных исследованиями и теорией "третьей волны". Например, большая эмоциональная осведомленность и открытость сами по себе способствуют выбору ценностей, равно как и большая когнитивная гибкость и гибкость внимания.

## Открытое поведение

В современной КПТ появился ряд целевых навыков, но они часто направлены на другие процессы. Например, КПТ включает такие навыки, как самоконтроль, которые работают в области суицидальности<sup>104</sup>. В ТПО акцент на приверженности к созданию моделей действий, основанных на ценностях, имеет определенную эмпирическую поддержку<sup>105</sup>.

Однако большинство известных поведенческих целей уходит корнями в раннюю поведенческую терапию, например, ограничение безопасного поведения, активизация поведения, ре-

шение проблем, социальные навыки, планирование или снижение импульсивности<sup>106</sup>.

### **Кросс-димерсиональные концепции**

Некоторые из важных психологических процессов изменения сочетают в себе два или более вышеперечисленных развивающихся измерений. Саморегуляция включает в себя как открытое поведение, так и самоощущение. Осознанность включает в себя аффект, познание и внимание, а в некоторых моделях – трансцендентное чувство себя.

Возможно, ярким примером таких кластеризованных процессов является психологическая гибкость, которая сочетает в себе концепции "третьей волны" в каждом из шести вышеперечисленных измерений, включая эмоциональную, когнитивную и attentionную гибкость, чувство собственного достоинства, ориентированное на перспективу, ценности как мотивацию и построение явных поведенческих моделей, основанных на ценностных привычках. Метаанализы показали, что психологическая гибкость является общим медиатором психологических изменений, особенно при вмешательствах "третьей волны", таких как АСТ<sup>107,108</sup>.

### **Процессы изменений на другом уровне анализа**

Невозможно перейти к эпохе, основанной на процессах, оставаясь полностью на психологическом уровне. На биофизиологическом уровне, например, уже было показано, что изменения в связях мозга опосредуют воздействие некоторых когнитивных вмешательств. Также известно, что процессы изменения, такие как эмоциональное принятие, сами по себе опосредованы силой связи между областями мозга, которые, как известно, связаны со сложными эмоциональными реакциями<sup>109</sup>. Известно, что в этой области также важны биологически релевантные изменения поведения, включая диету, физические упражнения и сон<sup>110,111</sup>.

В мире, который становится все более разнообразным, нельзя забывать и о процессах на социокультурном уровне. Эмпирически известно, что социальные процессы, которые могут различаться между культурными группами, такие как формы социальной поддержки или стили функционирования семьи, опосредуют результаты<sup>112</sup>. Социально ориентированные процессы из современной КПТ также важны, включая такие вопросы, как

межличностное сострадание, принятие перспективы, просоциальность и эмпатия<sup>86</sup>. Более спорным, но важным направлением является терапевтический альянс, который опосредует результаты различных психосоциальных вмешательств, но который также оказывает свое влияние отчасти потому, что способствует интернализации психологических процессов изменений, таких как принятие, неосуждение или поддержание ценностной ориентации<sup>113,114</sup>.

### **АНАЛИЗ ПРОЦЕССОВ ИЗМЕНЕНИЯ**

Процессы изменений необходимо изучать таким образом, чтобы они были сознательно "идиономичными", т.е. использовали идиографический анализ для номотетических целей<sup>72,115-117</sup>. Этот подход побуждает врача исследовать функциональную связь между различными проблемами, которые испытывает клиент, и ситуациями, в которых они возникают, подчеркивая использование процессов изменения в развитии и поддержании трудностей клиента и ограничений его/ее роста.

Например, человек может реагировать на исторически возникшую социальную тревогу социальной замкнутостью, чтобы избежать чувства неадекватности. Когда мы поймем функциональные связи, мы можем попытаться изменить его/ее дезадаптивную сеть, установив большую эмоциональную открытость или увеличив вероятность сострадательной социальной связи. Другой человек с очень похожей исторически сложившейся социальной тревожностью может пытаться контролировать негативные социальные результаты путем повышения бдительности в отношении социальных угроз, а также усиления руминации и беспокойства. Этому человеку может потребоваться работа по усилению контроля внимания и обучению навыкам переоценки, чтобы подавить руминативные когнитивные привычки. В этих случаях выявляются соответствующие лечению функциональные аналитические паттерны, которые постепенно пополняют базу идиономических исследований в области комплексных сетевых анализов, управляемых процессами психологических проблем.

Идея перехода от лечения психиатрических ярлыков к лечению отдельного пациента путем понимания процессуальной сложности его/ее проблем и применения индивидуальных стратегий вмешательства не нова. Использование функционального анализа и формулирование случаев лежит в основе поведенческой традиции<sup>73,115</sup>,

но эмпирический комплексный сетевой подход, основанный на данных экологической моментальной оценки, взятых из последних 40 лет исследований, основанных на процессах, является существенным расширением, уточнением и дальнейшим развитием этой ранней традиции. Кроме того, он обеспечивает эвристически ценную модель для системы классификации (клинической), которая основана на процессах лечения.

Мы определили шаги, необходимые для такой основанной на процессе формы функционального анализа<sup>73</sup>. В отличие от классического функционального анализа, шаги начинаются с рассмотрения особенностей случая с точки зрения возможных сложных формулировок сети, идентификации возможных процессов изменения в сети и сбора более высоких временных плотностей продольных измерений для эмпирического построения сети. Затем соответствующие лечебные действия могут быть направлены на ключевые элементы эмпирической сети опыта, действий, биофизиологических, социокультурных и ситуационных особенностей клиента, которые указывают на ключевые процессы изменения идиографически во времени. Если процессы изменяются в ожидаемом направлении, лечение может быть продолжено, а результаты оценены – что, в случае успеха, позволяет идентифицировать идиографические паттерны и отсортировать их в номотетические группы, при условии, что индивидуальный паттерн не должен быть искажен для этого. Если целевые процессы не изменяются или ожидаемые результаты не происходят, цикл функционального анализа на основе процесса может быть перезапущен.

Исследования уже показали эмпирическое превосходство развертывания модулей или ядер лечения, основанных на доказательствах, направленных на конкретные дезадаптивные процессы изменения, над глобальными протоколами, направленными на глобальные синдромы<sup>118,119</sup>. Со временем эта рекурсивная функциональная аналитическая стратегия, основанная на идиономических процессах, создаст множество эмпирических номотетических категорий с известной пользой для лечения<sup>120-122</sup>. Область все еще должна систематизировать это растущее со временем количество результатов в клинически доступной форме, которая не была бы теоретически узкой. Это высокая задача, но она не кажется нам недостижимой. На самом деле, мы уже предложили такую систему, основанную на расширенном эволюционном описании<sup>123</sup>.

## ВЫВОДЫ

По мере того, как споры о "третьей волне" уходят в прошлое, современная КПТ становится более широкой, более гибкой, более философской, более ориентированной на процесс и более преданной идее приспособлять методы лечения к потребностям людей. Все чаще появляются данные, которые раскрывают мудрость процессного подхода<sup>61</sup> в применении к пониманию традиционных и новейших методов КПТ.

Это не означает, что терапевты могут быть просто эклектичными, поскольку различные модели могут опираться на противоречивые философские предположения и теоретические концепции. Скорее, терапевты должны знать, как определить и направить центральные процессы изменения в соответствии с их основополагающими целями. Это может произойти только в том случае, если поле исследований в целом будет двигаться в направлении, основанном на процессах.

Все стратегические подходы к доказательным вмешательствам имеют конечной целью понимание процессов, которые объясняют возникновение, развитие, поддержание и изменение адаптивного или дезадаптивного функционирования человека. Предположение о том, что психические проблемы отражают проявление скрытого заболевания, доминирует в психиатрической нозологии, при этом различие заключается в тактике лечения, будь то использование психоаналитических принципов, как в первые годы существования DSM, или идентификация синдромов, или нейробиология развития, как в случае с «Критериями исследовательской области»<sup>124</sup>.

Это предположение, по-видимому, препятствует эффективному поиску процессов изменений и в значительной степени изменило современную культуру опасным образом. Рассмотрим людей в США, которые обращались за лечением в связи с психологическими проблемами в период с 1998 по 2007 г. (самое последнее десятилетие, в котором проводились исследования с достоверным размером выборки). За это время число людей, использующих только методы психосоциального изменения для решения своих проблем, сократилось почти на 50%, в то время как число людей, использующих психологические подходы наряду с медикаментами, снизилось примерно на 30%. Что же выросло? Число людей, использующих только медикаменты. К 2007 г. более 60% лиц с психологическими заболеваниями использовали только медикаменты<sup>125</sup>. Нет ни одного

научного исследования, которое могло бы оправдать такой непредвиденный результат скрытым развитием болезни. Действительно, специалисты по глобальному здравоохранению отмечают, что, когда эта конструкция проникает в развивающийся мир, качество медицинской помощи может ухудшиться<sup>126</sup>. Новый путь вперед необходим.

Наука об интервенциях, вероятно, достигла переломного момента, поскольку появляется новая, процессуально основанная парадигма<sup>70</sup>. Эта парадигма ставит под сомнение биомедиализацию психологических страданий человека из-за ее слабой обоснованности и клинической полезности. Похоже, что область готова к переходу к личностно-ориентированным, основанным на доказательствах моделям лечения, которые нацелены на основные процессы изменения, основанные на проверяемых теориях, вместо латентных болезней, которые перемещаются с помощью научно обоснованных протоколов вмешательства.

Мы считаем, что процессный подход представляет собой смену парадигмы в науке об интервенции. Для них настало время сфокусироваться на новом основополагающем вопросе, который можно рассматривать как расширенную версию первоначального вопроса G.L. Paul: "Какие основные биопсихосоциальные процессы должны быть направлены на данного клиента, учитывая данную цель в данной ситуации, и как можно наиболее эффективно и действенно их изменить?"<sup>118</sup>

Процессуально-ориентированная терапия (ПОТ) – это не название новой терапии, это название нового подхода к научно обоснованному вмешательству, который использует контекстуально специфические и доказательно обоснованные процессы для облегчения страданий и содействия процветанию людей. В отличие от подхода "протокол для синдромов", ПОТ нацелена на теоретически выведенные и эмпирически поддержанные процессы, которые, как известно, отвечают за позитивные изменения в лечении, что обеспечивает их полезность<sup>127</sup>.

ПОТ знаменует собой более открытую, теоретически последовательную, философски ясную, широко ориентированную и идиографическую эру. В некоторых отношениях это представляет собой возврат к более ранним временам в КПТ, но сейчас это происходит с новыми концепциями, мерами, эмпирическими подходами и аналитическими методами. Подобно подъему по винтовой лестнице, мы проходим прежний путь, но в более продвинутом варианте.

Многие из этих изменений были значительно усилены приходом "третьей волны" КП, но, ради долгосрочного прогресса, важно, чтобы область не оставалась на месте. Все "волны" и эпохи КПТ, психиатрии и доказательных вмешательств в целом, имеют свое место и свою роль в будущем, которое сейчас разворачивается. Выявление процессов изменений было неявной повесткой дня науки об интервенциях с самого начала – пришло время сделать ее центральным ядром нашей области.

## Библиография

1. World Health Organization. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/).
2. Mojtabai R, Olfson M, Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. *Pediatrics* 2016; 138:e20161878.
3. Kupfer DJ, First MB, Regier DA. A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
4. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ et al. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol* 2011;2:159.
5. Border R, Johnson EC, Evans LM et al. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:376-87.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Lingiardi V, Williams N. The psychodynamic diagnostic manual – 2nd edition. New York: Guilford, 2017.
8. Skinner BF. The operational analysis of psychological terms. *Psychol Rev* 1945;52:270-6.
9. Bandura A. Principles of behavior modification. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1969.
10. Bandura A. Social learning of moral judgments. *J Pers Soc Psychol* 1969;11:275-9.
11. Eysenck HJ. Classification and the problem of diagnosis. In: Eysenck HJ (ed). *Handbook of abnormal psychology*. New York: Basic Books, 1961:1-31.
12. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. *World Psychiatry* 20:3 – October 2021 373 Redwood City: Stanford University Press, 1958.
13. Franks CM, Wilson GT. Annual review of behavior therapy: theory and practice. New York: Brunner/Mazel, 1974.
14. Eysenck HJ, Rachman S. The causes and cures of neurosis. Boston: Knapp, 1965.
15. Wolpe J, Rachman S. Psychoanalytic "evidence": a critique based on Freud's case of little Hans. *J Nerv Ment Dis* 1960; 131:135-48.
16. Schraml W, Selg H. Behavior therapy and psychoanalysis. *Psyche* 1966;29:529-46.
17. Nurnberger JL, Hingtgen JN. Is symptom substitution an important issue in behavior therapy? *Biol Psychiatry* 1973;7:221-36.

18. Paul GL. Behavior modification research: design and tactics. In: Franks CM (ed). Behavior therapy: appraisal and status. New York: McGrawHill, 1969:29-62.
19. Beck AT. Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *Behav Ther* 1970;1:184-200.
20. Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Lyle Stuart, 1962.
21. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5:397-408.
22. Klein DF, Klein HM. The definition and psychopharmacology of spontaneous panic and phobia. In: Tyrer P (ed). *Psychopharmacology of anxiety*. Oxford: Oxford University Press, 1989:135-62.
23. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
24. Hofmann SG. Toward a cognitive-behavioral classification system for mental disorders. *Behav Ther* 2014;45:576-87.
25. Rapee RM, Mattick R, Murrell E. Cognitive mediation in the affective components of spontaneous panic attacks. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1986;17:245-54.
26. Sanderson WC, Rapee RM, Barlow DH. The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide-enriched air. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:157-62.
27. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk JJ et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cogn Ther Res* 2012;36:427-40.
28. National Health Service. Adult Improving Access to Psychological Therapies program, 2020. <https://www.england.nhs.uk/mental-health/adults/iapt/>.
29. National Health Service. IAPT at 10: achievements and challenges. <https://www.england.nhs.uk/blog/iapt-at-10-achievements-andchallenges/>.
30. Jacobson NS, Martell CR, Dimidjian S. Behavioral activation treatment for depression: returning to contextual roots. *Clin Psychol* 2001;8:255-70.
31. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-70.
32. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA et al. A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:295-304.
33. Ilardi SS, Craighead WE. The role of nonspecific factors in cognitive-behavior therapy for depression. *Clin Psychol* 1994;1:138-56.
34. Bieling PJ, Kuyken W. Is cognitive case formulation science or science fiction? *Clin Psychol* 2003;10:52-69.
35. Morgenstern J, Longabaugh R. Cognitive-behavioral treatment for alcohol dependence: a review of evidence for its hypothesized mechanisms of action. *Addiction* 2000;95:1475-90.
36. Tang TZ, DeRubeis RJ. Reconsidering rapid early response in cognitive behavioral therapy for depression. *Clin Psychol* 1999;6:283-8.
37. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behav Ther* 2004;35:639-65.
38. Jacobson NS. Can contextualism help? *Behav Ther* 1997;28:435-43.
39. Mahoney MJ. Continuing evolution of the cognitive sciences and psychotherapies. In: Neimeyer RA, Mahoney MJ (eds). *Constructivism in psychotherapy*. Washington: American Psychological Association, 1995:39-67.
40. Meichenbaum D. Changing conceptions of cognitive behavior modification: retrospect and prospect. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:202-4.
41. Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford, 1993.
42. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JT. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse*. New York: Guilford, 2001.
43. Wells A. *Emotional disorders and metacognition: innovative cognitive therapy*. Chichester: Wiley, 2000.
44. Kohlenberg RJ, Tsai M. *Functional analytic psychotherapy: creating intense and curative therapeutic relationships*. New York: Plenum, 1991.
45. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
46. Hayes SC, Follette VM, Linehan M (eds). *Mindfulness and acceptance: expanding the cognitive behavioral tradition*. New York: Guilford, 2004.
47. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy: towards a unified model of behavior change. *World Psychiatry* 2019;18: 226-7.
48. Association for Contextual Behavioral Science. ACT randomized controlled trials since 1986. [https://contextualscience.org/ACT\\_Randomized\\_Controlled\\_Trials](https://contextualscience.org/ACT_Randomized_Controlled_Trials).
49. Association for Contextual Behavioral Science. State of the ACT evidence. [https://contextualscience.org/state\\_of\\_the\\_act\\_evidence](https://contextualscience.org/state_of_the_act_evidence).
50. Arch JJ, Eifert GH, Davies C et al. Randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy (CBT) versus acceptance and commitment therapy (ACT) for mixed anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:750-65.
51. Wolitzky-Taylor KB, Arch JJ, Rosenfield D et al. Moderators and non-specific predictors of treatment outcome for anxiety disorders: a comparison of cognitive behavioral therapy to acceptance and commitment therapy. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:786-99.
52. Davies CD, Niles AN, Pittig A et al. Physiological and behavioral indices of emotion dysregulation as predictors of outcome from cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2015;46:35-43.
53. Craske MG, Niles AN, Burklund LJ et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for social phobia: outcomes and moderators. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:1034-48.
54. Niles AN, Burklund LJ, Arch JJ et al. Cognitive mediators of treatment for social anxiety disorder: comparing acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy. *Behav Ther* 2014;45:664-77.
55. Arch JJ, Wolitzky-Taylor KB, Eifert GH et al. Longitudinal treatment mediation of traditional cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for anxiety disorders. *Behav Res Ther* 2012;50:469-78.
56. Zettle RD, Rains JC, Hayes SC. Processes of change in acceptance and commitment therapy and cognitive therapy for depression: a mediational reanalysis of Zettle and Rains (1989). *Behav Modif* 2011;35:265-83.
57. Åkerblom S, Perrin S, Fischer MR et al. The mediating role of acceptance in multidisciplinary cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *J Pain* 2015;16:606-15.
58. Åkerblom S, Perrin S, Rivano Fischer M et al. Predictors and mediators of outcome in cognitive behavioral therapy for chronic pain: the contributions of psychological flexibility. *J Behav Med* 2021;44:111-22.
59. Klepac RK, Ronan GF, Andrasik F et al. Guidelines for cognitive behavioral training within doctoral psychology programs in the United States: report of the inter-organizational task force on cognitive and behavioral psychology doctoral education. *Behav Ther* 2012;43:687-97.
60. Kazdin AE, Blasé SL. Rebooting psychotherapy research and practice to reduce the burden of mental illness. *Perspect Psychol Sci* 2011;6:21-37.
61. Hayes SC, Villatte M, Levin M et al. Open, aware, and active: contextual approaches as an emerging trend in the behavioral and cognitive therapies. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:141-68.
62. Segal ZV, Teasdale JD, Williams JMG. Mindfulness-based cognitive therapy: theoretical rationale and empirical status. In: Hayes SC, Follette VM, Linehan MM (eds). *Mindfulness and acceptance: expanding the cognitive behavioral tradition*. New York: Guilford, 2004:45-65.
63. Wells A. *Meta-cognitive therapy for anxiety and depression*. New York: Guilford, 2008.
64. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: an experiential approach to behavior change*. New York: Guilford, 1999.
65. Kashdan TB, Ciarrochi J. *Mindfulness, acceptance, and positive psychology: the seven foundations of well-being*. Oakland: New Harbinger/ Context Press, 2013.
66. Dimidjian S, Kleiber BV, Segal ZV. Mindfulness-based cognitive therapy. In: Kazantzis N, Reinecke MA, Freeman A (eds). *Cognitive and behavioral theories in clinical practice*. New York: Guilford, 2009:307-30.
67. Kohlenberg RJ, Tsai M, Kanter JW. What is functional analytic psychotherapy. In: Tsai M, Kohlenberg RJ, Kanter JW et al (eds). *A guide to functional analytic psychotherapy: awareness, courage, love and behaviorism*. New York: Springer, 2008:1-16.
68. Pierson H, Hayes SC. Using acceptance and commitment therapy to empower the therapeutic relationship. In: Gilbert P, Leahy R

- (eds). The therapeutic relationship in cognitive behavior therapy. London: Routledge, 2007:205-28.
69. Dereix-Calonge I, Ruiz FJ, Sierra MA et al. Acceptance and commitment training focused on repetitive negative thinking for clinical psychology trainees: a randomized controlled trial. *J 374 World Psychiatry* 20:3 – October 2021 *Contextual Behav Sci* 2019;12:81-8.
  70. Hofmann SG, Hayes SC. The future of intervention science: process-based therapy. *Clin Psychol Sci* 2019;7:37-50.
  71. Hayes SC, Ciarrochi J, Hofmann SG et al. How change happens: what the world's literature on the mediators of therapeutic change can teach us. Presented at the Evolution of Psychotherapy Conference, Erickson Foundation, December 2020.
  72. Hofmann SG, Curtiss JE, Hayes SC. Beyond linear mediation: toward a dynamic network approach to study treatment processes. *Clin Psychol Rev* 2020;76:101824.
  73. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE. Processbased functional analysis can help behavioral science step up to the challenges of novelty: COVID-19 as an example. *J Contextual Behav Sci* 2020;18:128-45.
  74. Bach P, Gaudiano BA, Hayes SC et al. Acceptance and commitment therapy for psychosis: intent to treat hospitalization outcome and mediation by believability. *Psychosis* 2013;5:166-74.
  75. Garland EL, Gaylord SA, Palsson O et al. Therapeutic mechanisms of a mindfulness-based treatment for IBS: effects on visceral sensitivity, catastrophizing, and affective processing of pain sensations. *J Behav Med* 2012;35:591-602.
  76. Zou Y, Li P, Hofmann SG et al. The mediating role of non-reactivity to mindfulness training and cognitive flexibility: a randomized controlled trial. *Front Psychol* 2020;11:1053.
  77. Manne SL, Winkel G, Rubin S et al. Mediators of a coping and communication-enhancing intervention and a supportive counseling intervention among women diagnosed with gynecological cancers. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:1034-45.
  78. Topper M, Emmelkamp PM, Watkins E et al. Prevention of anxiety disorders and depression by targeting excessive worry and rumination in adolescents and young adults: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2017;90:123-36.
  79. Smeets RJEM, Vlaeyen JWS, Kester ADM et al. Reduction of pain catastrophizing mediates the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *J Pain* 2006;7:261-71.
  80. Espie CA, Kyle SD, Miller CB et al. Attribution, cognition and psychopathology in persistent insomnia disorder: outcome and mediation analysis from a randomized placebo-controlled trial of online cognitive behavioural therapy. *Sleep Med* 2014;15:913-7.
  81. Kashdan TB, Barrios V, Forsyth JP et al. Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation strategies. *Behav Res Ther* 2006;9:1301-20.
  82. Vowles KE, McCracken LA, Eccleston C. Patient functioning and catastrophizing in chronic pain: the mediating effects of acceptance. *Health Psychol* 2008;27:136-43.
  83. Kalia V, Knauff K. Emotion regulation strategies modulate the effect of adverse childhood experiences on perceived chronic stress with implications for cognitive flexibility. *PLoS One* 2020;15:0235412.
  84. Hayes SC. A liberated mind: how to pivot towards what matters. New York: Avery, 2019.
  85. Hayes SC. Constructing a liberated and modern mind: six pathways from pathology to euthymia. *World Psychiatry* 2020;19:51-2.
  86. Ong CW, Barney JL, Barrett TS et al. The role of psychological inflexibility and self-compassion in acceptance and commitment therapy for clinical perfectionism. *J Contextual Behav Sci* 2019; 13:7-16.
  87. Farris SG, Leyro TM, Allan NP et al. Distress intolerance during smoking cessation treatment. *Behav Res Ther* 2016;85:33-42.
  88. Schmidt M, Benzing V, Kamer M. Classroom-based physical activity breaks and children's attention: cognitive engagement works. *Front Psychol* 2016;7:1474.
  89. Cleary EH, Stanton AL. Mediators of an Internetbased psychosocial intervention for women with breast cancer. *Health Psychol* 2015;34:477-85.
  90. Brent DA, Kolko DJ, Birmaher B et al. Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:906-14.
  91. Luoma JB, Pierce B, Levin ME. Experiential avoidance and negative affect as predictors of daily drinking. *Psychol Addict Behav* 2020;34:421-33.
  92. Shallcross AJ, Troy AS, Boland M et al. Let it be: accepting negative emotional experiences predicts decreased negative affect and depressive symptoms. *Behav Res Ther* 2010;48:921-9.
  93. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H et al. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2016;84:427-37.
  94. Duarte J, Pinto-Gouveia J. Mindfulness, self-compassion and psychological inflexibility mediate the effects of a mindfulness-based intervention in a sample of oncology nurses. *J Contextual Behav Sci* 2017;6:125-33.
  95. Tharpe RG, Wetzel RJ. Behavior modification in the natural environment. Cambridge: Academic Press, 1969.
  96. Bandura A. Self-efficacy. In: Weiner IB, Craighead WE (eds). *The Corsini encyclopedia of psychology*. Hoboken: Wiley, 2010:1-3.
  97. Petrova K, Nevarez MD, Waldinger RJ et al. Selfdistancing and avoidance mediate the links between trait mindfulness and responses to emotional challenges. *Mindfulness* 2021;12:947-58.
  98. Fissler M, Winnebeck E, Schroeter T. An investigation of the effects of brief mindfulness training on self-reported interoceptive awareness, the ability to decenter, and their role in the reduction of depressive symptoms. *Mindfulness* 2016;7:1170-81.
  99. Hayes SC. Making sense of spirituality. *Behaviorism* 1984;12:99-110.
  100. Yu L, Norton S, McCracken LM. Change in "selfas-context" ("perspective-taking") occurs in Acceptance and Commitment Therapy for people with chronic pain and is associated with improved functioning. *J Pain* 2017;18:664-72.
  101. Stacey FG, James EL, Chapman K et al. Social cognitive theory mediators of physical activity in a lifestyle program for cancer survivors and carers: findings from the ENRICH randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr* 2016;13:49.
  102. Chatzisarantis NLD, Hagger MS. Effects of an intervention based on self-determination theory on self-reported leisure-time physical activity participation. *Psychol Health* 2009;24:29-48.
  103. Viskovich S, Pakenham KI. Randomized controlled trial of a web-based acceptance and commitment therapy (ACT) program to promote mental health in university students. *J Clin Psychol* 2020;76:929-51.
  104. Neacsu AD, Rizvi SL, Linehan MM. Dialectical behavior therapy skills use as a mediator and outcome of treatment for borderline personality disorder. *Behav Res Ther* 2010;48:832-9.
  105. Scott W, Hann KEJ, McCracken LM. A comprehensive examination of changes in psychological flexibility following acceptance and commitment therapy for chronic pain. *J Contemp Psychother* 2016;46:139-48.
  106. Dietz LJ, Weinberg RJ, Brent DA et al. Familybased interpersonal psychotherapy for depressed preadolescents: examining efficacy and potential treatment mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:191-9.
  107. Stockton D, Kellett S, Berrios R et al. Identifying the underlying mechanisms of change during Acceptance and Commitment Therapy (ACT): a systematic review of contemporary mediation studies. *Behav Cogn Psychother* 2019;47:332-62.
  108. Ren ZH, Zhao CX, Bian C et al. Mechanisms of the acceptance and commitment therapy: a meta-analytic structural equation model. *Acta Psychol Sin* 2019;51:662-76.
  109. Eack SM, Newhill CE, Keshavan MS. Cognitive Enhancement Therapy improves resting-state functional connectivity in early course schizophrenia. *J Soc Soc Work Res* 2016;7:211-30.
  110. Peltz JS, Daks JS, Rogge RD. Mediators of the association between COVID-19-related stressors and parents' psychological flexibility and inflexibility: the roles of perceived sleep quality and energy. *J Contextual Behav Sci* 2020;17:168-76.
  111. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
  112. Acosta MC, Possemato K, Maisto SA et al. Webdelivered CBT reduces heavy drinking in OEFOIF veterans in primary care with symptomatic substance use and PTSD. *Behav Ther* 2017;48: 262-76.
  113. Gifford EV, Kohlenberg B, Hayes SC et al. Does acceptance and relationship-focused

- behavior therapy contribute to bupropion outcomes? A randomized controlled trial of FAP and ACT for smoking cessation. *Behav Ther* 2011;42:700-15.
114. Walser RD, Karlin BE, Trockel M et al. Training in and implementation of acceptance and commitment therapy for depression in the Veterans Health Administration: therapist and patient outcomes. *Behav Res Ther* 2013;51:555-63.
115. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. The role of the individual in the coming era of processbased therapy. *Behav Res Ther* 2019;117:40-53.
116. Hofmann SG, Curtiss J, McNally RJ. A complex network perspective on clinical science. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:597-605.
117. Molenaar PCM. On the implications of the classical ergodic theorems: analysis of developmental processes has to focus on intra-individual variation. *Dev Psychobiol* 2008;50:60-9.
118. Burke JD, Loeber R. Mechanisms of behavioral and affective treatment outcomes in a cognitive behavioral intervention for boys. *J Abnorm Child Psychol* 2016;44:179-89.
119. Chorpita BF, Weisz JR, Daleiden EL et al. Longterm outcomes for the Child STEPs randomized effectiveness trial: a comparison of modular and standard treatment designs with usual care. *J Consult Clin Psychol* 2013;81:999-1009. *World Psychiatry* 20:3 – October 2021 375
120. Eells TD. *Handbook of psychotherapy case formulation*. New York: Guilford, 2010.
121. Fernandez KC, Fisher AJ, Chi C. Development and initial implementation of the Dynamic Assessment Treatment Algorithm (DATA). *PLoS One* 2017;12:e0178806.
122. Bonow JT, Follette WC. "Idionomographic" assessments: the future of clinical behavior analytic research and practice? Denver: Association for Behavior Analysis International, 2011.
123. Hayes SC, Hofmann SG, Ciarrochi J. A processbased approach to psychological diagnosis and treatment: the conceptual and treatment utility of an extended evolutionary model. *Clin Psychol Rev* 2020;82:101908.
124. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
125. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167: 1456-63.
126. Jacob KS, Patel V. Classification of mental disorders: a global mental health perspective. *Lancet* 2014;383:1433-5.
127. Hayes SC, Nelson RO, Jarrett R. Treatment utility of assessment: a functional approach to evaluating the quality of assessment. *Am Psychol* 1987;42:963-74.

DOI:10.1002/wps.20884

# Вопрос преемственности: взгляд теории самоопределения на теории и практики «третьей волны»

Ryan RM. A question of continuity: a self-determination theory perspective on "third-wave" behavioral theories and practices. *World Psychiatry*. 2021;20(3):376-377. doi:10.1002/wps.20885

Hayes и Hofmann<sup>1</sup> представляют обширную историю поведенческих подходов к клинической практике, от прикладного поведенческого анализа через когнитивный бихевиоризм до современных подходов «третьей волны». Анализ их истории, с моей точки зрения как клинициста, заинтересованного научного сотрудника и психолога, вызывает различные реакции – две весьма положительные и еще одну скептическую.

Как клиницист и бывший супервизор, я приветствую точку зрения, более «ориентированную на процесс», мнение, представленное «третьей волной», которое выражает уважение к различным взглядам и ценностям и имеет большую гибкость касательно направлений лечения. Как прикладной поведенческий анализ, так и когнитивно-поведенческие подходы (первые «две волны» бихевиоризма, описанные авторами) традиционно ориентировались на результат лечения – применение методов и вмешательств для достижения заранее определенных целей изменения поведения и вовлечения терапевта, используя такие виды деятельности, как обучение, тренировка, формирование и вознаграждение.

Такие подходы, ориентированные на результат, часто предполагают или выбирают для мотивации или «готовности» к изменениям, так что пациенты могут «провалить терапию»<sup>2</sup>. В отличие от этого, подходы, ориентированные на процесс, концептуализируют как мотивацию, так и сопротивление как часть процесса изменения, и в центре внимания находятся опыт и желание клиента относительно изменений. Психотерапевты, ориентированные на процесс, делают упор на выслушивание, размышление, сочувствие и содействие. Это воодушевляющая, автономная и поддерживающая отношения деятельность.

Другая важная и похвальная черта в описании Hayes и Hofmann «третьей волны» относительно предшествующих поведенческих изменений – это акцент не только на изменении поведения, но и на «развитии и использовании внутренних ресурсов» для продолжающейся адаптивной саморегуляции. Особое внимание уделяют отношению человека к событиям, позна-

нию и эмоциям, а также развитию чувства осознанности, ценности и воли при реагировании на них. Акцент внимания на содействии таким ресурсам саморегулирования выдвигает на первый план новые предположения относительно внутренних способностей и механизмов действия, которые не признавались предыдущими волнами поведенческой теории, но которые (с точки зрения этого клинициста) необходимы для поддержания изменений и улучшения адаптивного функционирования среди постоянно меняющихся условий, с которыми сталкиваются люди.

Как исследователь, я особенно поражен конвергенцией этих идей «третьей волны» – особенно тех, которые встроены в терапию принятия и ответственности (ТПО) и когнитивную терапию, основанную на осознанности, – с исследованиями, выполненными в рамках теории самоопределения (SDT)<sup>3</sup>. Исследования SDT, например, показали, что более самостоятельные или автономные мотивации надежно ассоциируются с большей вовлеченностью, поведенческой устойчивостью, а также с более позитивным опытом<sup>4</sup>.

Клинические и прикладные исследования, проводимые в рамках SDT, также показали, что создание благоприятных условий для принятия и самостоятельности поддержки усиливает мотивацию, вовлеченность и успех лечения<sup>5</sup>, предлагая многообещающий интерфейс для применения методов и концепций исследования SDT, в частности, к вмешательствам ТПО. Такая теоретическая итерация была проиллюстрирована работой по применению SDT к мотивационному интервью<sup>6</sup>. Более того, модели изменения SDT также предполагают, что осознанность способствует большей автономии в функционировании и, в свою очередь, улучшению самочувствия. Действительно, недавний мета-анализ поддерживает нюансированное предположение SDT о дифференцированных ассоциациях между осознанностью и более внутренними и самостоятельными формами мотивации<sup>7</sup>, предполагая, что осознание является основой для улучшения саморегуляции.

Параллельно с этим мы рассматриваем концепцию «психологической гибкости» ТПО как подразумевающую и осознанность, и самостоятельность, конструкции, которые были хорошо исследованы в рамках традиции SDT. Аналогично ТПО очевидно совпадает с SDT в продвижении интегративных форм регуляции эмоций, в которых люди подходят к пониманию значения эмоциональных реакций, а не сосредотачиваются только на подавлении или переосмыслении негативного опыта<sup>8</sup>.

Какими бы позитивными ни были мои реакции как клинициста и исследователя, я немного более скептически отношусь к заявлениям Hayes и Hofmann относительно философской целостности или концепции преемственности теоретических конструкций «третьей волны» с предшествующими поведенческими моделями, как если бы они представляли собой логический следующий шаг, а не скачок на новый фундамент. Поиск пути от позитивизма Скиннера к методам лечения, развивающим осознанность, выбор и внутренние ресурсы, напоминает старую шутку о том, как получить указания от сельского фермера, который заявляет: «Отсюда вам не добраться».

Теоретики классического поведения активно избегали и часто пренебрегали такими понятиями, как сознательность, волеизъявление и самостоятельность. И хотя теоретики когнитивно-поведенческой теории признали реальность наличия внутренних посредников между обстановкой и поведенческими результатами, их внимание по-прежнему было сосредоточено на использовании этих посредников для изменения поведения, сохраняя акцент на результатах<sup>2</sup>. Например, Vandeputte открыто отверг такие концепции, как самостоятельность и основные психологические потребности, как несовместимые с его взглядами<sup>9</sup>.

Hayes и Hofmann действительно устанавливают некоторые формы преемственности в том, что, подобно прикладному анализу поведения и когнитивно-поведенческим теориям, новая волна остается: а) основанной на доказательствах; б) сфокусированной на контекстах; и с) несовместимой с медицинской моделью. Но ни один из



этих общих атрибутов не является уникальным для бихевиоризма и, что более важно, ни один из них не устанавливает глубокую теоретическую или философскую согласованность конструкций новой волны с этими старыми метатеоретическими основами. Это не означает, что связи не могут быть установлены, но вопрос в том, действительно ли эти идеи и практики хорошо вписываются в такое прокрустово ложе. Основные концепции, лежащие в основе терапии новой волны, включают подлинное вовлечение клиентов, понимание их взглядов и помощь им в создании или получении доступа к внутренним ресурсам и способностям для рефлексивного, основанного на ценностях выбора, концепции и практики, которые не могут быть получены из более ранних поведенческих мировоззрений.

Хотя я сомневаюсь в совместимости многих концепций «третьей волны» с классическими или когнитивно-поведенческими теориями, я оптимистично настроен в отношении того, что процессы и модели «третьей волны» могут быть как подробно теоретически описаны, так и плодотворно изучены в рамках организменных перспектив, таких как SDT. Потому что ориентированные на процесс вопросы осознания<sup>7</sup>, интегративной регуляции эмоций<sup>8</sup>, мотивации самостоятельного лечения<sup>5</sup>, основных психологических потребностей<sup>3</sup> и других конструкций, относящихся к поведенческим вмешательствам новой волны, уже занимают согласованное место в системе концепций, определенных в SDT. Исследования, использующие эту теоретическую основу в качестве основного

или дополнительного руководства для оценки, могут помочь осветить «активные ингредиенты» в методах «третьей волны».

Возможно, не менее важно то, что органическая метатеория, лежащая в основе SDT, несет с собой ориентированную на человека чувствительность и философию, которые сами по себе важны для эффективного внедрения клинических практик новой волны или, если на то пошло, любого действительно ориентированного на процесс подхода. Ориентированные на процесс подходы к терапии – это не просто набор техник, они также предполагают ориентацию на перспективу, содействие и уважение к самостоятельности. Отчасти роль теории состоит в том, чтобы направлять врачей-клиницистов в разработке, совершенствовании и внедрении таких ориентиров в их взаимоотношениях с клиентами. Психологические принципы и ценности, продвигаемые в рамках SDT, кажутся в этом отношении хорошо согласованными со многими из чувств и ценностей «третьей волны», выраженных Hayes и Hofmann, и объединенными в концептуальную основу, непосредственно связанную с инновациями этого нового движения.

Со времен классического бихевиоризма в эмпирических моделях человеческой мотивации произошел «поворот Коперника» – движение от моделей людей как пешек к внешним непредвиденным обстоятельствам, к сосредоточению внимания на развитии и поддержке внутренних способностей людей к действию. С этой точки зрения приятно видеть этот поворот в рамках бихевиоризма от предположений, кото-

рые Hayes и Hofmann описывают как «слишком узкие», к точке зрения, более ориентированной на человека. Учитывая прошлые столкновения SDT с бихевиористами, эта открытость «третьей волны» для истинно ориентированной на процесс перспективы открывает новые возможности для обмена методами, открытиями и практиками и, в конечном счете, более конвергентной клинической наукой.

### Richard M. Ryan

Institute for Positive Psychology and Education, Australian Catholic University, North Sydney NSW, Australia

Перевод: Лукьянова А.В. (г. Санкт-Петербург)

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

### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M et al. *Couns Psychol* 2011;39:193-260.
3. Ryan RM, Deci EL. *Self-determination theory: basic psychological needs in motivation, development, and wellness*. New York: Guilford, 2017.
4. Ntoumanis N, Ng JYY, Prestwich A et al. *Health Psychol Rev* (in press).
5. Zuroff DC, McBride C, Ravitz P et al. *J Couns Psychol* 2017;64:525-37.
6. Markland D, Ryan RM, Tobin V et al. *J Soc Clin Psychol* 2005;24:811-31.
7. Donald JN, Bradshaw EL, Ryan RM et al. *Personal Soc Psychol Bull* 2019;46:1121-38.
8. Roth G, Vansteenkiste M, Ryan RM. *Develop Psychopathol* 2019;31:945-56.
9. Bandura A. *Am Psychol* 1989;44:1175-84.

DOI:10.1002/wps.20885

## Изменения, отбор и сохранение: эволюция процесса перемен

Hollon SD. Variation, selection and retention: the evolution of process of change. *World Psychiatry*. 2021;20(3):377-378. doi:10.1002/wps.20886

Hayes и Hofmann<sup>1</sup> настаивают на значимости когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) «третьей волны», с чем я от всей души согласен, и призывают к обновленному взгляду на целенаправленное расширение диапазона процесса изменений. Они выделяют 5 преимуществ терапии «третьей волны»: а) сосредоточенность на контексте и функции; б) несколько новых моделей и методов, которые стоит выстроить, опираясь на другие виды КПТ; в) направленность на широкий и гибкий репертуар; д) применение методик самими клиницистами; е) рас-

ширение в сторону более сложных тем, которые исторически были в юрисдикции гуманистического, экзистенциального и динамического подходов. Мы всегда были заинтересованы в разнообразии, и если мы что-то и поняли за последнее столетие, так это то, что «всех не причесать под одну гребенку». Мы сделали поразительные шаги в практике (вдвое увеличилась эффективность лечения депрессий с 1970-х гг.), однако мы лишь на полпути к нашей цели. На втором году моей интернатуры в Университете Пенсильвании, в 1976 г., меня вызвали

в офис заместителя директора по учебной программе и сказали: «Стив, есть проблема». Когда я спросил, в чем она заключается, мне сообщили, что я слишком быстро выписываю пациентов. Когда я сказал, что я выписываю их, когда они чувствуют себя лучше, мне ответили, что это «мнимое благополучие» и что я рискую подтолкнуть их к декомпенсации психозов, если буду настаивать на лечении их симптоматики. Теперь мы знаем, что некоторые виды психотерапии так же эффективны при депрессии, как антидепрессанты, а также что и когни-

тивная терапия («вторая волна»), и вероятно поведенческая активация («третья волна») имеют более стойкие результаты, в отличие от лекарств. Нет совершенных методов и «чем больше разных стрел в нашем колчане», тем лучше для всех. В настоящее время в нашем распоряжении есть инструменты, которые могут подсказать что будет лучше работать для определенного пациента, и ранние показатели того, что пациент «среагирует» на один вид лечения или «не среагирует» на другой<sup>2</sup>. Hayes и Hofmann критикуют применение готовых лечебных планов для диагностических категорий, и я присоединяюсь к их мнению. Как было сказано, две трети пациентов, подходящих по критериям большого депрессивного расстройства в исследованиях, которые я провожу, также соответствуют критериям других расстройств по Оси I, а половина соответствует как минимум одному расстройству по Оси II. Я же с вниманием отношусь к содержанию убеждений моих пациентов (больше, чем к контексту) и часто вдохновляю их использовать их собственное поведение для проверки точности убеждений. Таким образом, то, что я делаю, и то, как я делаю это, варьирует от пациента к пациенту. Большинство пациентов представляют себя нелюбимыми или неспособными, но как именно они пришли к этой мысли и какие проверки они сочтут убедительными, очень варьирует. Если Hayes и Hofmann могут помочь разложить это по полочкам, я весь внимание. Я огромный фанат D. Clark и его коллег из Оксфорда и недавно я написал работу, в которой рассуждаю о том, как им удалось разработать такие успешные подходы<sup>3</sup>. Clark высокоэффективно лечит паническое расстройство, а недавний сетевой метаанализ выявил, что его подход к индивидуальной когнитивной терапии является самым эффективным в лечении социальной тревоги<sup>4</sup>. Помимо этого, он нашел время для переработки системы психического здоровья в Великобритании для повышения доступности к эмпирически подтвержденным методам лечения<sup>5</sup>. Его партнер, A. Ehlers, создал «более нежный» когнитивный подход для лечения посттравматического стрессового расстройства, который так же эффективен, как и длительная экспозиция, при заметно меньшем истощении. P. Salkovskis знает о лечении компульсивно-обсессивного расстройства больше, чем кто-либо из мне известных, и я бы обращался именно к нему

со сложными случаями, в которых не могу разобраться. С. Fairburn привел к сокрушительному поражению других видов терапии в литературе, когда его 20-недельный курс КПТ для расстройств пищевого поведения оказался более чем вдвое эффективнее, чем двухлетняя терапия в психодинамическом подходе<sup>6</sup>. D. Freeman проводит действительно инновационную работу о виртуальной реальности для лечения идей преследования при шизофрении<sup>7</sup>. Насколько я понимаю, суть работы упомянутых коллег в том, чтобы в процессе беседы с пациентом выявить специфические дисфункциональные убеждения, которые обуславливают их проблемное поведение, и какой именно опыт потребуется для толчка к изменениям. Подход, который они, видимо, разделяют, подразумевает переход от бесед с открытым концом для определения возможных механизмов, которые пациент использует, к разработке интервенционных стратегий, которые они сначала тестируют в аналоговых исследованиях, а в дальнейшем в клинических испытаниях<sup>8</sup>. Этот процесс не является формальностью и крайне успешно используется. Если Hayes и Hofmann смогут улучшить этот результат хотя бы немного, я буду только рад и не буду с этим спорить. Как авторы утверждают – «вторая волна» (когнитивная) стояла на плечах «первой волны» (поведенческой), а значит, справедливым будет и утверждение о том, что «третья волна» должна поступить так же. Я полностью согласен, что мы хотим следовать принципам, а не протоколам, и что вещи, которые создают и поддерживают проблемы наших пациентов, укажут нам путь. Я влюбился в эволюционные перспективы в последние годы, и я понимаю из наших обсуждений, что авторы разделяют мои чувства. Я размышлял о самых распространенных и низконаследуемых психических «расстройствах», которые вращаются вокруг негативного аффекта (например, депрессии и тревоги), как об адаптационных механизмах, которые развивались для выполнения определенных функций у наших древних предков<sup>9</sup>. Слово «расстройства» я взял в кавычки, потому что эти механизмы не являются ни болезнью (ничего не «ломается» в мозге), ни «расстройством». Скорее, они координируют интегрированный, но дифференцированный массив сигналов со всего тела для разнообразных испытаний внешней среды, что повысило способность к размножению у наших предков. Эти

развившиеся механизмы подвергаются психологическому воздействию, которое стимулирует те функции, для которых эти механизмы формировались, как минимум так же хорошо, как подвергаются фармакотерапии. И заметно чаще психологические методы имеют более продолжительный эффект, чего не хватает лекарствам. Расстройства с низкой распространенностью, но высокой степенью наследования, такие как шизофрения или психотическое биполярное расстройство, вероятно, и являются «настоящими» заболеваниями, в классическом понимании этого слова, и их стоит лечить с помощью медикаментов.

Не все, что приходит к нам из прошлого, обязательно неверно, однако я не думаю, что любая «хорошая мысль» может зайти слишком далеко. Все становится гвоздем, если у тебя есть молоток. Изменения, отбор и сохранение – основа эволюции. Мутации приводят к изменениям, некоторые из изменений проходят отбор и, показывая лучшие результаты, они сохраняются в генах. Этот процесс разделяет и улучшает виды, а значит, может сделать то же самое и для лечебных вмешательств. Следует благодарить авторов за мышление, вышедшее за рамки (предоставляя разнообразие). Если они смогут показать лучшие результаты, «третья волна» будет процветать и сохраняться.

### Steven D. Hollon

Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Перевод: Северцев В.В. (г. Москва)

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

### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20:363-75.
2. Cohen ZD, DeRubeis RJ. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
3. Hollon SD. In: Pickren W (ed). *Oxford research encyclopedia of history of psychology*. Oxford: Oxford University Press (in press).
4. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranzeouli et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:368-76.
5. Clark DM. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;9:1-25. 6. Poulsen S, Lunn S, Daniel SIF et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:109-16.
7. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.
8. Clark DM. *Behav Res Ther* 2004;42:1089-104.
9. Hollon SD. *Am Psychol* 2020;75:1207-18.

DOI:10.1002/wps.20886

# Процесс-ориентированный и принцип-ориентированный подходы в психотерапии молодежи

Weisz JR, Fitzpatrick OM, Venturo-Conerly K, Cho E. Process-based and principle-guided approaches in youth psychotherapy. *World Psychiatry*. 2021;20(3):378-380. doi:10.1002/wps.20887

Мы высоко ценим задающую тон и задающую статью Haues и Hofmann<sup>1</sup>, в том числе их вдохновляющее описание заслуг тех ученых-психотерапевтов, на чьих плечах стоим мы все. Направления, на которых они заострили внимание, важны для любого человека, работающего в сфере психического здоровья. Теперь сфокусируемся же на том, чем предложенные ими методы могут быть применимы в психотерапии молодых, а также с точки зрения идеографического подхода в клинике психических расстройств детей и подростков.

Психотерапия молодежи и людей более зрелого возраста имеют очевидные признаки сходства, однако, по мнению Haues и Hofmann, они существенно различаются, так, например: а) вовлеченность опекунов в терапевтический процесс их подопечных подчеркивает важность родительской поддержки, а также особых «стилей семейного функционирования», которые Haues и Hofmann определяют как «посредники успеха терапии»; б) молодежь, в отличие от взрослых, часто начинает лечение по указанию своих воспитателей и учителей, а не по внутренним причинам, и это указывает нам на крайнюю важность мотивирования для успеха в терапии молодых людей; в) особенности личностного онтогенеза подростка могут делать некоторые терапевтические методики более эффективными или, наоборот, труднодоступными (рекурсивные рассуждения о собственных когнициях; регуляция внимания и эмоций через осознанность и чувство самости, характерные для некоторых методик "третьей волны").

Несмотря на эти оговорки, большая часть описанного авторами относится непосредственно к терапии молодежи. К примеру, они подчеркивают, что, хотя терапевтические протоколы часто превосходят условия сравнения, прогресс в эффективности на сегодняшний день "сдерживается". Это прекрасно описывает ситуацию с литературой по детской и подростковой психотерапии. В недавнем метаанализе<sup>2</sup> мы обобщили результаты 453 рандомизированных контролируемых исследований на тему психотерапии мо-

лодого возраста, за последние 5 десятилетий. За все время средний эффект изменился не сильно для терапии тревожных расстройств и расстройства дефицита внимания с гиперактивностью (РДВГ), однако значительно снизился в области терапевтических вмешательств при депрессии и поведенческих нарушениях.

Эти весьма тревожные находки мы смогли уравновесить обзором потенциальных способов улучшить настоящее положение дел в психотерапии детей и подростков<sup>3</sup>. С помощью байесовской копулы в метаанализе мы смогли объединить 502 исследования и предсказать зависимость успеха психотерапии молодежи в зависимости от качества терапии. Наши результаты показали, что доступная в настоящее время терапия "идеального качества" имела бы предсказательную силу, равную  $g=0,83$  (по критерию Хеджеса). В таком случае с поправкой на гипотезу лингвистической относительности эффективность составила 63% шанс – только на 13% лучше, чем при подбрасывании монетки, – что среднее состояние молодого человека, прошедшего терапию, улучшится больше, чем среднее состояние молодого человека из контрольной группы. Это позволяет предположить, по мнению Haues и Hofmann, что для действительно значимого повышения эффективности психотерапии могут потребоваться фундаментальные изменения в наших терапевтических подходах.

Но разве каждый год не появляются все новые и новые терапевтические методики? Да, но основная задача – создать новые терапевтические методики, которые не были бы скевоморфными – новыми в некоторых отношениях, но сохраняющими ненужные и потенциально контрпродуктивные особенности своих предшественников<sup>4</sup>. Улучшение терапевтических подходов требует одновременно и опоры на фундаментальные принципы, и создания принципиально новых форм. Haues и Hofmann мудро отмечают ценность использования сильных сторон существующих методов лечения при внедрении инноваций, работая в сторону эволюции, а не революции методик. В этом мы с ними абсолютно согласны. Сложность может заклю-

чаться в том, чтобы найти тонкий баланс между использованием накопленных десятилетиями данных о том, что работает, и отказом от структур, основанных на традициях или привычках, а не на реальных фактах.

Достижение идеального баланса может включать, как предлагают авторы, сосредоточение на процессах изменения и придание лечению более идиографического, менее стандартизированного характера. Отталкиваясь от этого утверждения, они предлагают "перейти от лечения психиатрических классификаций к лечению отдельного человека через понимание процессуальной сложности его/ее проблем и применения индивидуальных стратегий вмешательства". Наши усилия и усилия наших коллег по применению такого подхода в молодежной психотерапии привели к созданию модульных, трансдиагностических и персонализированных методов лечения, основанных на димENSIONАЛЬНОЙ модели психических заболеваний. В одном из источников, МАТСН<sup>5,6</sup>, 33 компонента (т.н. "модуля") научно обоснованных методов лечения тревоги, депрессии, травмы и поведенческих нарушений – полученных в ходе многолетних исследований наших предшественников – организованы в систему взаимосвязанных и взаимозаменяемых блоков. Клиницисты используют эту систему для идиографической разработки лечения, руководствуясь инструментами принятия решений и индивидуальной панелью, показывающей реакцию на лечение каждого молодого человека, которая обновляется еженедельно. Хотя содержание программы МАТСН основывается на результатах десятилетий исследований, она отходит от таких традиций, как лечение только одного психического расстройства и использование стандартной последовательности сеансов. Потенциально эти качества скевоморфны, но, как минимум, для благоприятного течения терапии они не так важны, согласно результатам исследований.

На втором этапе идиографического дизайна мы организовали молодежную психотерапию вокруг эмпирически зарекомендовавших себя принципов изменения, отдавая должное идеям, ранее предложенным многими

лидерами в этой области<sup>7</sup>. Полученный в результате протокол FIRST<sup>8,9</sup> объединяет терапевтические методики вокруг пяти принципов: успокоение и саморегуляция, когнитивные изменения, решение задач, позитивное отклоняющееся поведение (например, экспозиция, поведенческая активация) и мотивация к изменениям. Такой принцип-ориентированный подход полагается на идею о том, что изучение конкретных процедур полезно, но, возможно, наиболее полезно для терапевтов, которые понимают, почему они используют определенные техники, – то есть в какие процессы необходимо привести изменение для получения реальной пользы. В FIRST, так же, как и в MATCH, терапевтический процесс полностью идиографичен и является индивидуализированным вмешательством клинициста, принимающим решение на основе синтеза двух направлений: мастерства принятия клинических решений и умения оценивать динамику функционирования каждого молодого человека в ходе терапии.

Первые данные об этих идиографических подходах были как обнадеживающими, так и показательными, подчеркивая то, что, согласно исследованиям в области психотерапии подростков, может быть тремя ключевыми задачами, стоящими перед процесс-ориентированной психотерапией. Одна из задач – это формирование навыка принятия клинических решений. Поскольку методы психотерапии становятся менее стандартизированными и более идиографическими, клиницисты должны будут решать для каждого подростка, на какие процессы направить внимание, в каком порядке и в каких сочетаниях, а также с помощью каких конкретных методик, учитывая множество вариантов, подкрепленных доказательствами. Важнейшей долгосрочной задачей психотерапевтической науки будет разработка стратегий принятия таких решений и определение оптимального сплава суждений, основанных на строгой доказательной базе, с индивидуальным клиническим опытом врача.

С этой задачей тесно связана и другая – углубление и расширение метода клинической оценки глубинных процессов, воздействие на которые может стать основой терапевтического успеха. Наша область имеет долгую историю оценки, нацеленной на диагноз и симптомы, и приличный послужной список в некоторых процессуальных измерениях, определенных Hayes и Hofman, – например, когнитивная переоценка, руминация, беспокойство и катастрофизация. Однако новые, более глубокие, контекстно-ориентированные процессы, выявленные авторами, – такие как когнитивная диффузия, гибкость, ирреактивность и "здоровое дистанцирование от мыслей" – вполне могут потребовать новой переоценки, возможно, что на основании совершенно других стандартов.

Третья задача – это определение конечных точек процесс-ориентированной терапии для того, что многие считают святым Граалем науки об интервенциях: выявление механизмов изменений. В нашей области существует долгая история, хорошо задокументированная Hayes и Hofmann, попыток прояснить медиаторы терапевтических изменений. Документальная фиксация медиаторов – это статистический шаг на пути к выявлению механизмов, обуславливающих положительный эффект лечения, – своеобразных переключателей, делающих терапию успешной.

Исторически сложилось негласное предположение, что в конечном итоге мы откроем механизмы изменений (или, возможно, небольшое их количество) для лечения каждого психического расстройства. Процессуальный анализ переворачивает это мышление с ног на голову по крайней мере двумя способами: а) лечение фокусируется не на расстройствах, а на глубинных процессах, и б) лечение подбирается индивидуально для каждого человека, нацеливаясь на сложные глубинные процессы, имеющие значение для этого человека.

Продолжаем ли мы в этих условиях поиск механизмов изменений, и если

да, то ищем ли мы "переключатели", столь же разнообразные и самобытные, как и люди, на поддержку которых направлены наши вмешательства? В целом ученые, занимающиеся вопросами интервенции, включая тех из нас, кто погружен в психотерапию молодых людей – *World Psychiatry* 20:3 – Октябрь 2021, могут многое почерпнуть из перспективы, предложенной Hayes и Hofmann. Очевидно, что перед процесс-ориентированной терапией стоят захватывающие задачи.

**John R. Weisz<sup>1</sup>,  
Olivia M. Fitzpatrick<sup>1</sup>,  
Katherine Ventura-Conerly<sup>1</sup>,  
Evelyn Cho<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, MA, USA;

<sup>2</sup>Department of Psychological Sciences, University of Missouri, Columbia, MO, USA

Перевод: Коврижных И.В.

(г. Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В.

(г. Санкт-Петербург)

#### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20:363-75.
2. Weisz JR, Kuppens S, Ng MY et al. *Respect Psychol Sci* 2019;14:216-37.
3. Jones PJ, Mair P, Kuppens S et al. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1434-49.
4. Schueller SM, Muñoz RF, Mohr DC. *Curr Dir Psychol Sci* 2013;22:478-83.
5. Chorpita BF, Weisz JR. Modular approach to therapy for children with anxiety, depression, trauma, or conduct problems (MATCH-ADTC). Florida: PracticeWise, 2009.
6. Weisz JR, Chorpita BF, Palinkas LA et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:274-82.
7. Castonguay LG, Beutler LE. *J Clin Psychol* 2006; 62:631-638.
8. Cho E, Bearman SK, Woo R et al. *J Clin Child Adolesc Psychol* (in press).
9. Weisz JR, Bearman SK. Principle-guided psychotherapy for children and adolescents: the FIRST program for behavioral and emotional problems. New York: Guilford, 2020.

DOI:10.1002/wps.20887

# Транс-теоретические клинические модели и внедрение детальной психиатрической помощи

Lutz W, Schwartz B. Trans-theoretical clinical models and the implementation of precision mental health care. *World Psychiatry*. 2021;20(3): 380-381. doi:10.1002/wps.20888

Статья Hayes и Hofmann<sup>1</sup> предоставляет новый взгляд на концепцию психологической терапии как процессуального вмешательства. Авторы анализируют историю трех волн когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и формулируют ориентир на процесс как шаг вперед по отношению с предыдущими ориентирами на теорию. Они обозначают переход от протоколов лечения синдромов к идеографическому подходу с использованием процессуальных клинических стратегий для адаптации лечения к сложным проблемам каждого пациента.

Основная их идея – использовать знания, полученные в ходе эмпирических исследований физиологических изменений при КПТ, для подбора лечения каждого пациента и добавлять новые данные по мере их доступности. Следовательно, ориентированная на процесс терапия представляется как концепция, открытая новым, эмпирически выверенным данным, установленным в международных исследованиях, проведенных в парадигме доказательной психотерапии различных выборов.

В целом мы приветствуем развитие ориентированной на процесс психологической терапии в контексте больших транс-теоретических и интегративных трендов в клинической практике, тренингах и расширении теоретической базы. Однако отсутствие консенсуса относительно концептуализации психологической терапии приводит к значительным различиям этих методов во всем мире – от страны к стране. Более того, модели лечения часто интуитивно комбинируются в клинической практике. Задача исследований психотерапии – улучшить процесс принятия решений в клинических условиях на основе эмпирических данных<sup>2</sup>.

Hayes и Hofmann отмечают, что, несмотря на многие теоретические открытия, практика психологической терапии не улучшилась заметно за последние 10 лет. Такой вывод из исследований исходов признается, к сожалению, и профессиональным сообществом<sup>2</sup>. Поэтому неудивительно, что появляются все новые и новые модульные и интегрированные концепции. Идея в том, чтобы комбинировать элементы внутри и между различными направлениями терапии, основываясь на эмпирических данных, с целью под-

бора лечения для конкретных нужд и проблем пациента<sup>1-4</sup>.

Такое транс-теоретическое лечение поддерживается недавними исследованиями в области трансдиагностической психопатологии – например, Research Domain Criteria, мультивариантной Иерархической Таксономии Психопатологии и сетевыми моделями. Психологические расстройства более не рассматриваются как категории, а воспринимаются, скорее, как элементы объемной трансдиагностической модели психопатологии.

В дополнение к Hayes и Hofmann, мы поддерживаем трансдиагностические подходы, допускаемые клинической практикой, доказательностью, исследованиями и надлежащим обучением, и фокусировку особенно на пациентах, не получающих помощь в виде психологической терапии. Здесь уместно упомянуть некоторые недавние лонгитюдные исследования<sup>2</sup>. Они включают разработку улучшенных, стандартизированных, свободных по доступу и легко применимых способов измерения; новые попытки репликации; новые статистические методы (например, машинное обучение) для анализа больших кросс-секционных и крупных лонгитудинальных данных; улучшение исследований процессов и механизмов изменений; лучшее пространство и межкультурную адаптацию вмешательств, включая интернет-сервисы<sup>5</sup> и оптимизированное внедрение отслеживания исходов, клиническую навигацию для поддержки терапевтов или для определения и лечения пациентов с риском неэффективного лечения.

Мы видим возможность для психотерапии стать транс-теоретической, персонализированной, доказательной клинической практикой и научной областью. Здесь наиболее важно внедрять длительные многосторонние оценки ежедневной помощи и определять ухудшение на ранних стадиях. Учитывая ограниченность знаний о модераторах и медиаторах в нашем поле, любое лечение должно оцениваться по его реальному прогрессу для каждого отдельного пациента<sup>2</sup>.

Такое изменение потенциально будет способствовать расширению поля деятельности и оптимизации клинического вмешательства. Целью может быть уход от концепций, основанных на усредненных различиях, и общих

клинических операциональных предположений к более конкретным исходам и исследованиям подгрупп пациентов, не получающих пользы от лечения.

В недавние годы концепции детальной психиатрии в исследованиях и медицине помогли ее продвижению<sup>6,7</sup>. Вместо выбора между протоколами лечения, целью является подбор лечения для конкретного пациента, учитывая имеющиеся данные. Доказательная персонализация в клинической практике может быть улучшена комбинацией предикции лечения и исследования отзывов, собираемых с помощью информационных технологий и внедрения систем принятия решений<sup>8</sup>.

На момент начала лечения терапевту предоставляется прогностически полезная информация, например, основанная на подходах машинного обучения, применяемых на больших объемах данных, для рекомендации оптимального лечения или терапевтической стратегии для конкретного пациента<sup>6</sup>. Во время лечения терапевт может получить сведения о риске неэффективности метода у пациентов группы риска, например, с аутодеструктивными наклонностями или некомплаентностью. Более того, терапевтам предоставляется обратная связь и средства клинического принятия решений для поддержки лечения таких пациентов.

На данный момент такие системы редко внедряются или подвергаются клинической оценке. Однако необходимые исследования уже проводятся. Например, более 10 лет исследовательской активности нашего департамента привели к созданию системы поддержки принятия решений и навигации под названием Trier Treatment Navigator (TTN). Эта система совмещает отслеживание исходов, детализацию и средства для назначений, представляет длительную обратную связь клиницистам и поддерживает их в применении нацеленных клинических стратегий в начале и на протяжении лечения.

Система онлайн-навигации состоит из двух частей специфичных для пациентов рекомендаций по лечению: а) рекомендации клинической стратегии лечения перед его началом; и б) адаптивные рекомендации и средства поддержки для пациентов с риском неудачи в лечении. Проспективная оценка

538 пациентов показала пользу относительно исходов, при размере эффекта 0,3, для пациентов, в лечении которых использовались рекомендованные стратегии на протяжении первых 10 сессий. Более того, ознакомление терапевта с симптомами, подходом и уверенное пользование системой были важными предикторами исхода, а оцениваемая терапевтами полезность такой обратной связи создала систему связь-исход<sup>2,8</sup>.

Сходный подход – Leeds Risk Index (LRI) – разработан, основываясь на выборке 1347 пациентов, и прогностически протестирован на 282 пациентах в программе Improving Access to Psychological Therapies (IAPT), для рекомендации низко- или высокоинтенсивного лечения<sup>7</sup>. Результаты демонстрируют, что такая стратифицированная помощь улучшает эффективность, создавая сравнимые исходы с меньшим количеством лечебных сессий.

Цель таких подходов – своевременный переход данных исследований в

клиническую практику. Конечно, необходимо гораздо больше проспективных исследований. Однако в будущем можно будет лучше операционализировать процесс изменений, и относительно того, как они ощущаются пациентами, и как терапевты их создают. Такие изменения могут быть базой транс-теоретического, процессуального, персонализированного и доказательного подхода к психологическому лечению, который включает и идиографическую (например, интенсивная лонгитудинальная оценка единичных случаев), и номотетическую (например, большие базы данных пациентов и терапевтов) стороны. Такие улучшения могут наконец изменить ситуацию для пациентов, которые раньше не получали пользы от психологических вмешательств.

### Wolfgang Lutz, Brian Schwartz

Department of Psychology, University of Trier, Trier, Germany

Перевод: Скугаревская Т. О. (г. Минск)  
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва)

### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20: 363-75.
2. M Barkham, W Lutz, LG Castonguay (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021.
3. Goldfried MR. *Am Psychol* 2019; 74: 484-96.
4. LG Castonguay, MJ Constantino, LE Beutler (eds). *Principles of change. How psychotherapists implement research in practice*. New York: Oxford University Press, 2019.
5. Kazdin AE. *Innovations in psychosocial interventions and their delivery*. New York: Oxford University Press, 2018.
6. Cohen ZD, DeRubeis RJ. *Annu Rev Clin Psychol* 2018; 14: 209-36.
7. Delgadillo J, Lutz W. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 889-90.
8. Lutz W, Rubel JA, Schwartz B et al. *Behav Res Ther* 2019; 120: 103438. DOI: 10.1002/wps.20888

## Так ли необходим процессуальный подход в психотерапии?

Emmelkamp P. Do we really need a process-based approach to psychotherapy? *World Psychiatry*. 2021;20(3):381-382. doi:10.1002/wps.20889

Hayes и Hofmann<sup>1</sup> обсуждают невнимание к процессу в психотерапии, к тому, что мы можем извлечь полезного из исследований, проводимых в контексте «третьей волны» когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Они критикуют понятие психиатрических синдромов и утверждают, что их следует рассматривать в аспекте идеографического подхода, основанного на процессе функционального анализа.

Хотя я и согласен с некоторыми аргументами, выдвигаемыми авторами, но по некоторым вопросам мои взгляды отличаются. Что касается критики модели латентных заболеваний в психиатрии, авторы не обсуждают прогресс, достигнутый в последнее время с помощью сетевого подхода к психопатологии, который предполагает концептуализацию психических расстройств как причинно-следственную систему взаимно подкрепляемых симптомов<sup>2</sup>. Такая модель использовалась последние 10 лет для оценки психиатрической коморбидности и психопатологии развития, и применима к большому спектру психических недугов – тревожных расстройств, аутизма, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, расстройств пищевого поведения, психозов и психопатий.

Hayes и Hofmann говорят, что в 1980-е – золотой век «психотерапевтических протоколов терапии синдромов» – игнорировался сам терапевтический процесс, воспринимавшийся как часть протоколов КПТ. Это наблюдение может быть частично верным, но важно отметить, что движение КПТ всегда акцентировало внимание на роли теории и исследований, подкрепляющих ее<sup>3</sup>. Тем не менее основная парадигма, и правда, фокусировалась на доказательных базах лечения. Комитеты экспертов представляли рекомендации терапии на основании парадигмы доказательной медицины, таким образом «сертифицируя» каждый способ лечения для каждой популяции, основываясь на его доказанной эффективности для этого конкретного психического расстройства, полученной в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Необходимо отметить, что такой подход привел к возникновению большого числа доказательных КПТ-терапий для множества психических расстройств. В то же время около 30–40% пациентов не получали пользы от лечения по имеющимся протоколам КПТ, включая КПТ «третьей вол-

ны» – терапии принятия и вовлеченности (acceptance and commitment therapy, АСТ), сострадательной терапии, когнитивной терапии основанной на осознанности (mindfulness-based cognitive therapy, МСВТ), метакогнитивной терапии и функциональной психоаналитической терапии. Хотя все методы терапии «третьей волны» более экспериментальны и «могут приводить к позитивным исходам у обучающихся и практиков»<sup>1</sup>, нет всеобъемлющей доказательной базы их эффективности по сравнению с результатами классической КПТ или КПТ «второй волны»<sup>5,6</sup>.

Один из важных способов исследования механизмов изменений – медиация, несколько возможных вариантов которой для депрессии предложены в публикациях. Когнитивная теория постулирует, что депрессия вызывается сохраняющимися дисфункциональными умозаключениями и дезадаптивными стратегиями обработки информации, а выраженность депрессии может быть снижена изменением содержания, структуры или функции когнитивных, связанных с негативным аффектом, как это делается в КПТ. Изменение содержания при этом – факультативный метод в АСТ, где считается,

что дистанцирование от собственных мыслей – более продуктивный способ снижения влияния мыслей на поведение, которое достигается путем диффузии и децентрирования.

В одном РКИ<sup>7</sup> классическая КПТ сравнивалась с АСТ, и пациенты в обоих случаях сообщали о значительном и выраженном снижении депрессивных симптомов при повышении качества жизни на протяжении 12 мес после лечения. Интересно, что дисфункциональные состояния были медиаторами эффекта лечения депрессивных симптомов не только в КПТ, но и в АСТ. С другой стороны, децентрирование было медиатором эффектов лечения и в АСТ, и в КПТ. Таким образом, оба способа лечения работают через изменения дисфункциональных убеждений и их децентрирование, при значительных отличиях самих методов терапии.

Другой интересный вопрос для дальнейших исследований – роль терапевтического альянса в классической КПТ и методах терапии «третьей волны». В одном РКИ<sup>8</sup> изучалась связь «альянса-исход» при сравнении КПТ и МСВТ у пациентов с диабетом и симптомами депрессии. Поскольку и в КПТ, и в МСВТ терапевты стремятся создать терапевтический альянс с помощью открытого, эмпатичного, принимающего и неосуждающего отношения к пациентам, выдвинуто предположение, что терапевтическая связь способна предсказывать исходы в обоих способах лечения. Однако результаты показали, что оценка пациентом терапевтического альянса предсказывала улучшение депрессивных симптомов в КПТ, но не в МСВТ. Имеется явная необходимость в дальнейших исследованиях роли терапевтического альянса методов терапии «третьей волны».

Хотя большинство исследователей и практиков КПТ все еще пользуются эмпирически поддерживаемым подходом к лечению, растущее меньшинство выступает за необходимость большего внимания к накоплению данных на примере отдельных случаев, основываясь на эмпирически проверенной теории в каждом наблюдении вместо унифицированных протоколов лечения. Hayes и Hofmann предлагают исследовать процесс лечения в терапии с помощью идеографического анализа номотеитических целей и лечить пациента «понимая процессуальную сложность его/ее проблемы и применяя адаптированные стратегии вмешательства»<sup>1</sup>. Но где доказательства большей эффективности индивидуализированного, основанного на функциональном анализе, лечения по сравнению со стандартизированными протоколами?

Hayes и Hofmann цитируют два исследования в поддержку представления о большей эффективности модулей лечения, нацеленный на специфичные для личности дезадаптивные процессы по сравнению с унифицированными протоколами. В одном из таких исследований<sup>9</sup> индивидуализированный подход оказался более эффективным по сравнению со стандартным лечением детей с поведенческими проблемами, при этом в данной работе есть указания на то, что около половины детей контрольной группы обращались за помощью к поведенческим сервисам. То есть для проверки рассматриваемой гипотезы индивидуализированный подход стоит сравнивать с доказательным лечением поведенческих проблем.

На самом деле, нет четких свидетельств большей эффективности лечения, основанного на функцио-

нальном анализе по сравнению с вручную подобранной доказательной терапией<sup>2</sup>. Хотя у индивидуализированного подхода, если будет показана его эффективность, есть явные преимущества, но у него есть и недостатки. Прежде всего, успех терапии во многом зависит от изобретательности терапевта. Более того, индивидуализированному подходу гораздо труднее обучить и практиковать его, по сравнению с основанным на руководствах, стандартизированным, доказательным вмешательством.

### Paul M.G. Emmelkamp

Paris Institute for Advanced Studies, Paris, France

Перевод: Скугаревская Т.О. (г. Минск)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва)

### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20: 363-75.
2. Robinaugh DJ, Hoekstra RHA, Toner ER et al. *Psychol Med* 2020; 50: 353-66.
3. Emmelkamp PMG, Ehring T, Powers MB. In: N Kazantzis, MA Reinecke, A Freeman (eds). *Cognitive and behavior theories in clinical practice*. New York: Guilford, 2010: 1-27.
4. Emmelkamp PMG. In MJ Lambert (ed). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 6th ed. New York: Wiley, 2013: 343-92.
5. A-Tjak JGL, Davis ML, Morina N et al. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 30-6.
6. Tovote A, Fleer J, Snippe E et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 2427-34.
7. A-Tjak JGL, Morina N, Topper M et al. *BMC Psychiatry* 2021; 21: 41.
8. Snippe E, Fleer J, Tovote A et al. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 314-5.
9. Burke JD, Loeber R. *J Abnorm Child Psychol* 2016; 44: 179-89.

DOI: 10.1002/wps.20889

## Вызовы для эволюции вмешательств, основанных на процессе

Lappalainen R. Challenges in the evolution toward process-based interventions. *World Psychiatry*. 2021;20(3):382-383. doi:10.1002/wps.20890

Статья Hayes и Hofmann<sup>1</sup> крайне популярна. Согласно авторам, есть необходимость в переоценке практик осмотра и лечения, которые основаны исключительно на психиатрических диагнозах. Такие диагнозы не отражают индивидуальных различий, и для начала психологического вмешательства часто требуется дополнительная информация. В одном из наших клинических исследований, нацеленном на снижение симптомов депрессии<sup>2</sup>, па-

циенты с диагнозом депрессивного эпизода из МКБ-10 сообщали о 5–15 дополнительных психологических проблемах.

Некоторые значительные психологические проблемы могут быть незамечены и недолечены, если те, кто оказывает помощь, фокусируются только на одной или двух категориях симптомов. Диагностические категории могут использоваться, например, при принятии решений о финансовой

поддержке в случае выдачи больничного листа. Однако следует использовать модели альтернативной поведенческой оценки при принятии решений о необходимых методах терапевтического вмешательства.

При заполнении индивидуального поведенческого осмотра, например при использовании модели формулировки случая, оказывается, что несколько факторов вносят вклад в симптомы депрессии. Из этого следу-

ет, что есть несколько способов лечить депрессию, и что лечение может фокусироваться на нескольких поддерживающих факторах. Однако в области поведенческих наук прогресс обеспечивается не увеличением числа моделей поведенческого лечения, а скорее связан с определением важнейших процессов, объясняющих позитивные изменения, происходящие из-за психологических вмешательств.

Как отмечают Hayes и Hofmann<sup>1</sup>, мы наблюдаем сильное увеличение числа исследований психологических процессов, опосредующих изменения при когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Таким образом, фокус подобных исследований сместился к вопросу, почему они эффективны, вместо изучения того, эффективны ли они. Однако психологические процессы изменений крайне сложны. Несколько из них могут объяснять эффективность лечения конкретных симптомов, и могут быть несколько комбинаций процессов, важных для лечения симптома X по сравнению с симптомом Y.

В исследовании Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ)<sup>3</sup> о том, какие из сторон осознанности (наблюдение, описание, действие с осознанностью, не-суждение, не-реактивное) являются медиаторами эффекта вмешательств, основанном на осознанности, принятии и ценностях, относительно трех доменов выгорания (усталость, цинизм и сниженная профессиональная эффективность), мы обнаружили, что большой спектр сторон осознанности был медиатором изменений по всем направлениям<sup>4</sup>. Но только улучшение в навыках не-суждения обеспечивало улучшение по всем аспектам выгорания при последующем наблюдении. Таким образом, идентификация психологических процессов, которые опосредуют изменения в симптомах не только во время вмешательства, но и после него, мо-

жет помочь нам увеличить успех такого вмешательства и более эффективно распределять ресурсы.

Более новые формы КПТ должны включать индивидуальную оценку поведения как части психологических процессов. Такая процедура гораздо более сложная, чем навешивание ярлыков (или названий) согласно диагностическим категориям. Как отмечают Hayes и Hofmann, поле исследований должно двигаться к основанному на процессе функциональному анализу.

Авторы также подмечают, что недавние находки потребуют значительного сдвига в навыках, необходимых для работы в КПТ. Сейчас связь между терапевтической компетентностью и исходом психотерапии ограничена<sup>5,6</sup>. Фокус скорее обращен на группы вмешательств для синдромов, сложность измерения компетентности и понимания процессов изменения, и это повлияло на подобные результаты. Учитывая проявляющийся консенсус эмпирически установленных процессуальных механизмов изменений, нам необходимы методы для оценки того, были ли необходимые навыки получены во время обучения: например, способны ли терапевты определять и нацеливаться на ключевые процессы изменений. Также необходимо разработать процедуры оценки способности профессионалов предоставлять процессуальное лечение.

Hayes и Hofmann обозревают большое количество исследований, установивших процессы изменения. Они предполагают, что может быть полезно организовать большое число психологических процессов в дименсии, и они выделяют 6 из них. Однако странно ограничиваться таким малым количеством. Вот примеры возможных препятствий. Дименсия «когниции» предполагает включать процесс не-реактивности. Это несколько проблематично, т.к. в FFMQ<sup>3</sup> подкласс не-реак-

тивности также включает разделы с эмоциями (например, «я ощущаю мои чувства и эмоции без необходимости на них реагировать»). Дименсия «аффект» должна включать толерантность к аффекту. Однако она также считает поведенческой мерой избегания<sup>7</sup>. Таким образом, еще не известно, могут ли эмпирически установленные процессы изменений быть организованы в названные 6 дименсий.

В целом Hayes и Hofmann говорят, что поле исследований готово к переходу к более персонализированной доказательной модели помощи. Поэтому нужно больше внимания уделять ответу на вопрос: почему мы делаем то, что делаем? Такая эволюция включает некоторые возможности (в том числе возможность тренировки психологических навыков в профилактических целях на уровне школы), но вместе с тем и некоторые препятствия.

### Raimo Lappalainen

Department of Psychology, University of Jyväskylä, Jyväskylä, Finland

Перевод: Скугаревская Т.О. (г. Минск)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В.

(г. Санкт-Петербург)

### Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20: 363-75.
2. Kullönen H, Muotka J, Puolakanaho A et al. *J Contextual Behav Sci* 2018; 10: 55-63.
3. Baer RA, Smith GT, Hopkins J et al. *Assessment* 2006; 13: 27-45.
4. Kinnunen SM, Puolakanaho A, Tolvanen A et al. *Mindfulness* 2020; 11: 2779-92.
5. Webb CA, DeRubeis RJ, Barber JP. *J Consult Clin Psychol* 2010; 78: 200-11.
6. Rapley HA, Loades ME. *Psychotherapy Res* 2019; 29: 1010-9.
7. Levin ME, Haeger J, Smith GS. *J Psychopathol Behav Assessment* 2017; 39: 264-78.

DOI: 10.1002/wps.20890

## Эволюция когнитивно-поведенческой терапии и процесс-ориентированного подхода в контексте физического здоровья

McCracken L. Cognitive behavioral therapy, process-based approaches, and evolution in the context of physical health. *World Psychiatry*. 2021;20(3):383-385. doi:10.1002/wps.20891

Hayes и Hofmann<sup>1</sup> описывают, как контекст, окружавший когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и имевший успех на протяжении многих лет, сейчас может сдерживать про-

гресс<sup>1</sup>. Авторы говорят, что сейчас стало время нового стратегического подхода. По их словам, фокусировка на синдромах, диагностических категориях, и создании протоколов лечения,

основанных на исследованиях групповых данных, слишком долго доминировал в области психического здоровья. Новые находки в КПТ позволяют сместить внимание на уникальные пробле-



мы, с которым сталкиваются отдельные люди, и на подобранные для конкретных пациентов методы, нацеленные на эмпирически обоснованные процессы изменений, вместо пакетов методов, предписанных протоколом. Эволюция КПТ к более персонализированной и процесс-ориентированной терапии дает возможность изменить систему оказания психиатрической помощи. Наверняка это применимо и к физическому здоровью.

Хотя слова авторов о том, что депрессия – одна из самых распространенных причин инвалидности в мире, неопровержимы, необходимо отметить, что первый десяток факторов глобального удельного веса болезней у взрослых включают боли в нижней части спины, головные боли, ишемическую болезнь сердца и инсульт<sup>2</sup>. На самом деле, каждый из этих факторов превосходит долю депрессии у людей 25–49 лет и, за исключением головных болей, среди людей 50–74 лет.

Важно то, что в каждом из этих состояний есть существенная роль потенциально-модифицируемых когнитивных и поведенческих процессов. В каждом случае факторы риска, приводящие к развитию и сохранению подобных состояний, и процессы, переводящие опыт подобных расстройств на ежедневное функционирование, и годы жизни с инвалидностью могут быть значительно изменены с помощью КПТ. Терапия в этом случае включает новые формы, т.н. «третью волну»<sup>напр.3,4</sup>.

Суть в том, что, даже учитывая высокую потребность в глобальном улучшении психического здоровья в мире, нам не стоит забывать о необходимости разрушения предполагаемой границы между психическим и физическим здоровьем, и рассматривать здоровье в целом. Мы называем такую границу «предполагаемой», поскольку так называемые психические и физические расстройства в значительной степени коморбидны, точно имеют общие факторы риска. Они ухудшаются под влиянием сходных воздействий и улучшаются при похожих методах лечения. Поведение индивида – действительно мощное генеральное направление к общему хорошему здоровью и самочувствию, а также предсказатель исход подобной ситуации, и это выражено гораздо сильнее, чем можно предположить.

В некотором смысле контекст соматического здоровья предоставляет более легкий доступ к личностно-ориентированным и процесс-ориентированным подходам. Эта дверь уже немного открыта. Когда у человека есть, например, хроническая боль, головная боль, болезнь сердца, рак или диабет,

у них уже есть диагноз, и цель пациента, как и клинициста, в том, чтобы уменьшить влияние этих состояний. Учитывая это, нет необходимости усложнять новый, психиатрический, диагноз. Кроме того, фокус на множественных целевых исходах, таких как: здоровое поведение, хорошее функционирование и самочувствие, а не только на уменьшении выраженности симптомов, уже является базовой частью клинической психологии или поведенческой медицины, фактически, домена, где КПТ влияет на физическое здоровье. Это особенно важно в контексте хронических заболеваний.

На пути улучшения соматического здоровья через применение новых методов КПТ нельзя избежать потенциальных препятствий. Например, при работе с хронической болью, особенно в специализированных центрах, КПТ традиционно проводится в группах. Также, в большинстве медицинских исследований, выводы делаются на основе групповых данных, обычно собранных в относительно редкие интервалы, перед лечением, сразу после лечения, и в процессе дальнейшего наблюдения. Такой фокус на группы приводит к значительным трудностям, если наша цель – высокоиндивидуализированное лечение. Работа в группах и фокус на групповых переменных вряд ли предоставят нам необходимые данные, если важнее всего узнать, как сделать компоненты помощи более подходящими для индивидуальных потребностей человека и конкретных процессов изменений<sup>5</sup>. Редкая оценка исходов, заранее подразумевающиеся их усредненные показатели, вряд ли позволяют заметить сложные, мультивариантные, бинаправленные и в высоко индивидуальными процессы изменений<sup>6</sup>.

В будущем, нам надо чаще внедрять дизайны единичных экспериментальных проектов и модели с интенсивным лонгитудинальным сбором и анализом данных. Такие данные будут скорее всего собираться с помощью «умных» устройств и гаджетов, позволяющих использовать новые способы измерения исходов и процесса, что позволит данным быть краткими, релевантными для отдельных людей и чувствительными к изменениям. Анализ таких данных в будущем позволит изучать индивидуальные процессы изменений, а их метаанализ, в свою очередь, позволит развивать новые общие принципы, что приведет к появлению полностью персонализированной терапии как научной дисциплины<sup>6</sup>.

Другое возможное препятствие использованию КПТ для соматических проблем заключается преимущественно в междисциплинарном характере подобных работ. Работая в междис-

циплинарных командах, важно, чтобы все члены понимали, что и зачем делают остальные. С появлением новых подходов некоторые исследователи могут чувствовать себя потерянными, поэтому надо опять учиться доверять коллегам. Хотя такая потерянная понятна, произойдут изменения, подходы эволюционируют. И это не перерыв в предыдущем обучении, но его продолжение. Более того, альтернатива – оставаться неизменными – и нежелательна, и глобально недостижима.

Уже сейчас совершаются важные шаги. Внедрение терапий «третьей волны», хорошо подходящей для оказания процессуальной помощи, расширяется в соматической медицине, что показано в опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании синдрома раздраженного кишечника, рака, хронической боли, диабета, диабета, эпилепсии, физических упражнений, головной боли, ВИЧ, рассеянного склероза, сна, курения, шума в ушах и потери веса<sup>7</sup>. Больше внимания уделяется предикторам и медиаторам исходов<sup>напр.8</sup>. И в более широком поле КПТ сейчас все больше исследований, включающих единичные экспериментальные проекты. Такие исследования теперь способны определить процессы терапевтического изменения, используя методы ежедневного ручного сбора данных, включая экологическую одномоментную оценку. Они также могут включать методы анализа процесса и исходов, позволяющие направлять терапию на индивидуальные процессы изменений, включая факторный анализ и сетевой анализ индивидуальных данных<sup>9</sup>.

Хотя прогресс имеется, осталось сделать еще очень много, чтобы описанный процесс продолжался. Нам необходимо получать новые данные, новые способы применения имеющихся технологий, и мы должны образовываться и тренироваться. Возможно, малыми шагами, процесс-ориентированные методы терапии, разработанные под специфичные нужды отдельных людей, для улучшения и психического, и физического здоровья, станут реальностью.

## Lance M. McCracken

Department of Psychology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Перевод: Скутаревская Т.О. (г. Минск)

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

## Библиография

1. Hayes SC, Hofmann SG. World Psychiatry 2021; 20: 363-75.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C et al. Lancet 2020; 396: 1204-22.

3. Bricker JB, Watson NL, Mull KE et al. *JA-MA Intern Med* 2020; 180: 1472-80.
4. Hughes LS, Clark J, Colclough JA et al. *Clin J Pain* 2017; 33: 552-68.
5. Gilpin HR, Keyes A, Stahl DR et al. *J Pain* 2017; 18: 1153-64.
6. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. *Behav Res Ther* 2019; 117: 40-53.
7. Association for Contextual Behavioral Science. State of the ACT evidence. <https://contextualscience.org>.
8. Åkerblom S, Perrin S, Rivano Fischer M et al. *J Behav Med* 2021; 44: 111-22.
9. Scholten S, Lischetzke T, Glombiewski J. <https://doi.org/10.31234/osf.io/prg7n>.

DOI: 10.1002/wps.20891

## Грядущая революция в науке о психотерапевтических интервенциях: от стандартизированных протоколов к персонализированным процессам

Ciarrochi J. The coming revolution in intervention science: from standardized protocols to personalized processes. *World Psychiatry*. 2021;20(3):385-386. doi:10.1002/wps.20892

Наука о психотерапевтических интервенциях ставит перед собой благородную цель. Как нам уменьшить проблемы в психическом здоровье, увеличить количество счастливых людей и помочь людям участвовать в деятельности, которая эффективна и учитывает их лучшие интересы? Научное сообщество уже потратило сотни миллионов долларов и десятилетия в попытках ответить на этот вопрос. Хорошие новости заключаются в том, что мы заметно продвинулись. Метаанализы предполагают, что широкий спектр психотерапевтических интервенций эффективен для снижения выраженности психических расстройств<sup>1</sup>, улучшения самочувствия<sup>2</sup>, продвижения популярности темы психического здоровья<sup>3</sup> и улучшения работоспособности<sup>4</sup>.

Несмотря на успех, Hayes и Hofmann<sup>5</sup> считают, что доминирующий в настоящее время подход к изучению психотерапевтических интервенций больше не подходит. Метааналитические исследования поддерживают эту точку зрения. Размеры эффекта для психотерапии средние (около 0,30) по сравнению с плацебо или обычным лечением<sup>6</sup>. Возможно, наиболее неоднозначно то, что, видимо, размеры эффекта остановились в росте<sup>7</sup>. Авторы предполагают, что недостаток прогресса происходит не из-за недостатка усилий. Напротив, они определяют несколько важных проблем в парадигме «протоколов-для-расстройств», которая нацелена на определение эффективных клинических протоколов для лечения потенциальных расстройств.

Десятилетия исследований не смогли вычленить психологические расстройства, существующие независимо от так называемых симптомов. Мы диагностируем депрессию у лиц из-за их сообщений о чувстве крайней грусти и апатии, а затем говорим, что

они апатичны, потому что в депрессии. В медицине соматическая болезнь может существовать независимо от симптомов: у человека может быть рак с симптомами усталости и тошноты или без них. Если мы отрицем предположение, что латентная болезнь вызывает депрессию, мы освободим практикующих специалистов от медицинской модели и всех вытекающих из нее представлений о проблемах, вызываемых внутренней аномалией.

При изучении контекста мы можем увидеть, что у людей проявляются паттерны депрессивных симптомов, которые могут быть вызваны разными путями. Например, два клиента получили диагноз депрессии. Владея этой информацией, клиницист может применить к обоим из них одинаковый протокол лечения. А что, если мы предположим, что у них не одинаковая болезнь? Вместо этого посмотрим на структуру симптомов и как они взаимосвязаны в контексте. Представьте, что одна из клиенток только что потеряла своего партнера, что приводит к сильной грусти, вызывающей социальное отстранение. Вторая клиентка подвергается нападкам на работе, что приводит к социальной тревоге, в свою очередь вызывающей социальную отстраненность и сильную грусть. Хотя мы поставили им обоим диагноз депрессии, мы, скорее всего, не будем применять у них одинаковые психотерапевтические интервенции.

Подход «протокол-для-расстройства» не учитывает роль контекстуальных факторов в терапевтическом исходе<sup>5</sup>. Терапевтические процедуры неэффективны для всех людей во всех обстоятельствах. Некоторым клиентам может нравиться структурированная практика осознанности, тогда как у других они могут вызывать тревогу и поэтому не помогать<sup>8</sup>. Более того,

подход «протоколов-для-расстройства» излишне сфокусирован на пакетах, а не на процессах, основанных на фактических данных. Он также не способен отмечать общие между несколькими протоколами эффективные процессы. Протокол не существует изолированно, как 50 мг пеницилина в вакуумной упаковке. Некоторые процессы применимы для конкретного человека, некоторые нет.

Hayes и Hofmann предлагают новый радикальный план на будущее, который, если окажется верным, приведет к революции в науке о психотерапевтических интервенциях. Вместо фокусирования на «протоколах-для-расстройства», они будут фокусироваться на индивидуализированных процессах изменений для продвижения широкого и гибкого поведенческого репертуара. Такая общая модель позволяет людям какой угодно терапевтической модальности иметь общий процессуальный язык, сфокусированный на мышлении, аффекте, внимании, самооценке, мотивации и избегающем поведении.

Важно, что модель показывает, как подбирать психотерапевтические интервенции под конкретных людей, в конкретном контексте. Вместо предположения, что процесс, например, эмоциональной открытости, имеет одинаковые преимущества для всех, модель стремится определить, как работают разные процессы, или как они приводят к хорошему самочувствию у разных людей. Специалист определяет, с помощью функционального анализа, какие из процессов помогают клиенту, а какие будут инертными или вредными, и указывает эффективные. Это означает, что некоторые аспекты протокола, основанного на фактических данных, могут не потребоваться, по крайней мере для конкретного клиента.

Наyes и Hofmann пытаются полностью изменить правила игры. Переход к их процессуальной парадигме будет непростым. Улучшения будут медленными, так же как переход от системы Птолемея к системе Коперника не привел незамедлительно к улучшению прогнозирования<sup>9</sup>. Нам стоит ожидать нулевых результатов и ошибочных шагов по пути. К тому же нынешняя академическая обстановка не способствует революции. Академия стимулирует ученых публиковаться быстро и эффективно в важнейших журналах, и часто это подразумевает оставаться в общепринятой и безопасной парадигме, такой как оценка протоколов, ориентированных на расстройство. Альтернативный путь не точен и может быть неэффективен, по крайней мере сначала. Но он может

привести к чему-то новому и потенциально неожиданному.

Научное сообщество должно решить, потратить ли еще 20 лет на доказательство того, что стандартизированные протоколы работают лучше плацебо, но не лучше, чем другие протоколы. Или принять риски, сделать определенное число ошибок, и посмотреть, можно ли создать персонализированные психотерапевтические интервенции, которые помогут каждому реализовать свой потенциал.

### **Joseph Ciarrochi**

Institute for Positive Psychology and Education,  
Australian Catholic University, North Sydney,  
NSW, Australia

Перевод: Скугаревская Т. О. (г. Минск)

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

### **Библиография**

1. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ et al. *Cogn Ther Res* 2012; 36: 427-40.
2. Koydemir S, Sökmez AB, Schütz A. *Appl Res Qual Life* (in press).
3. Li C, Xu D, Hu M et al. *J Psychosom Res* 2017; 95: 44-54.
4. Oakman J, Neupane S, Proper KI et al. *Scand J Work Environ Health* 2018; 44: 134-46.
5. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021; 20: 363-75.
6. Leichsenring F, Steinert C, Ioannidis JPA. *Psychol Med* 2019; 49: 2111-7.
7. Cristea IA, Stefan S, Karyotaki E et al. *Psychol Bull* 2017; 143: 326-40.
8. Britton WB. *Curr Opin Psychol* 2019; 28: Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 1962.

DOI: 10.1002/wps.20892

# Первичный выбор лечения при депрессии для достижения устойчивого ответа: систематический обзор и сетевой метаанализ

Toshi A. Furukawa<sup>1</sup>, Kiyomi Shinohara<sup>1</sup>, Ethan Sahker<sup>1</sup>, Eirini Karyotaki<sup>2</sup>, Clara Miguel<sup>2</sup>, Marketa Ciharova<sup>2</sup>, Claudi L.H. Bockting<sup>3</sup>, Josefiën J.F. Breedvelt<sup>3</sup>, Aran Tajika<sup>1</sup>, Hissei Imai<sup>1</sup>, Edoardo G. Ostinelli<sup>4,5</sup>, Masatsugu Sakata<sup>1</sup>, Rie Toyomoto<sup>1</sup>, Sanae Kishimoto<sup>1</sup>, Masami Ito<sup>1</sup>, Yuki Furukawa<sup>6</sup>, Andrea Cipriani<sup>4,5</sup>, Steven D. Hollon<sup>7</sup>, Pim Cuijpers<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Department of Clinical, Neuroand Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Psychiatry & Centre for Urban Mental Health, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>5</sup>Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; <sup>6</sup>Department of Neuropsychiatry, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan; <sup>7</sup>Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Перевод: Скугаревская Т. О. (г. Минск)

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

Furukawa T, Shinohara K, Sahker E et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*. 2021;20(3):387-396. doi:10.1002/wps.20906

## Резюме

Депрессивное расстройство – часто рецидивирующее расстройство. Поэтому важно начинать его лечение со способов, увеличивающих шанс не только улучшения состояния пациентов, но и сохранения его таковым. Мы рассмотрели связи между первичным лечением и устойчивостью ответа, проведя сетевой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых пациенты с депрессией были рандомизированы для лечения с помощью психотерапии (PSY), протоколизированной фармакотерапии (РФА), комбинации методов (СОМ), стандартного лечения в первичной или вторичной системе помощи (STD), или таблетированного плацебо, а в дальнейшем наблюдались в фазе поддерживающего лечения. Согласно дизайну исследования, лечение в острой фазе могло продолжаться, могло быть изменено на другое или заменяться лечением по показаниям. Мы включили 81 РКИ, с 13 722 участниками. Стабильный ответ оценивался как ответ на лечение в острой фазе и отсутствие рецидивов депрессии в дальнейшем наблюдении (средняя длительность 42,2±16,2 нед, от 24 до 104 нед). Мы извлекали данные в момент, ближайший к 12 месяцам. СОМ приводила к более стабильному ответу, чем STD, когда эти методы лечения продлевались в поддерживающую фазу (OR=2,25, 95% ДИ 1,66–3,85), и когда заменялись лечением по показаниям (OR=1,80, 95% ДИ 1,21–2,67). То же правдиво для СОМ в сравнении с STD (OR=2,90, 95% ДИ 1,68–5,01, когда СОМ продолжается в поддерживающую фазу; OR=1,97, 95% ДИ: 1,51–2,58, когда за СОМ следует лечение по показаниям). PSY также более длительно позволяло пациентам придерживаться лечения, чем РФА, и когда оба метода продолжались в поддерживающую фазу (OR=1,53, 95% ДИ 1,00–2,35), и когда за ними следовало лечение по показаниям (OR=1,66, 95% ДИ 1,13–2,44). То же верно для PSY по сравнению с STD (OR=1,76, 95% ДИ 0,97–3,21, когда PSY продолжалось в поддерживающую фазу; OR=1,83, 95% ДИ 1,20–2,78, когда за ним следовало лечение по показаниям). Учитывая средний уровень устойчивости ответа в 29% при STD, преимущества PSY и СОМ над РФА или STD заметны в разнице рисков от 12 до 16%. Можно сделать вывод, что PSY и СОМ имеют более устойчивые эффекты, чем РФА. Клинические рекомендации по первичному лечению для депрессии должны быть обновлены в соответствии с этими результатами.

**Ключевые слова:** большая депрессия, выбор лечения, поддерживающее лечение, устойчивый ответ, психотерапия, фармакотерапия, комбинированная терапия, когнитивно-поведенческая терапия, сетевой метаанализ.

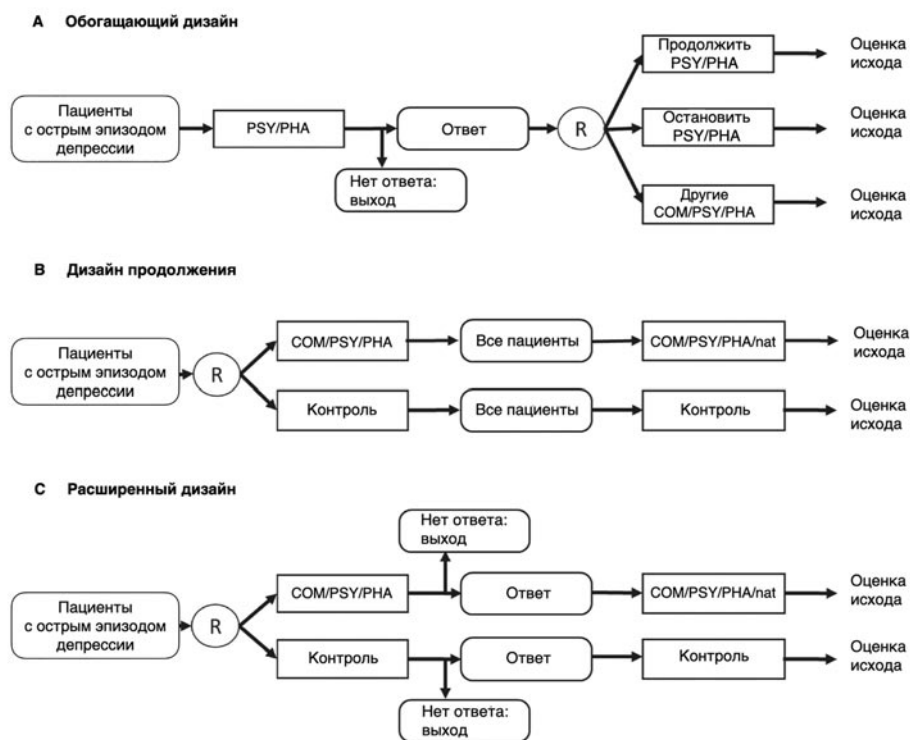
Двумя основными методами лечения первичного эпизода большой депрессии у взрослых являются антидепрессанты и психотерапия, каждый из них поддержан несколькими сотнями рандомизированных контролируемых исследований<sup>1,2</sup>. После установления ремиссии в эпизоде, снижение риска рецидива может быть достигнуто продолжением фармакотерапии<sup>3,4</sup>, психотерапии<sup>5</sup> или введением психотерапии как дополнения к фармакологическому лечению<sup>6</sup>, что было документально обосновано.

Сейчас антидепрессанты являются одними из самых часто назначаемых психотропных препаратов во всем мире, их принимает около 10% популяции в год в основном в странах с высоким уровнем дохода<sup>7</sup>. Все больше пациентов остается на лечении антидепрессантами длительно: в США 44% тех, кто сейчас получает антидепрессанты, принимает их более 5 лет (данные на 2015 год, по сравнению с 13% в 1996 году)<sup>8</sup>.

В литературе для оценки эффективности поддерживающего лечения депрессии использовались 3 типа дизайнов исследований<sup>9</sup>. Наиболее часто используемый – «дизайн обогащения» (тип А на Рисунке 1), в котором пациенты, ответившие на первичное лечение, в дальнейшем рандомизируются в различные поддерживающие группы. Второй (тип В) – «про-

дленный дизайн», в котором пациенты с депрессией случайным образом приписываются для получения вмешательства в основную или в контрольную группу, а затем вся когорта прослеживается в поддерживающую фазу. Третья версия – «расширенный дизайн» (тип С), в котором только те, кто ответил на острое лечение, наблюдаются в дальнейшем. В исследованиях типов В и С терапия поддержки по определению такая же, как в острой фазе, новая, или оставляется на усмотрение терапевта в полевых условиях.

Систематические обзоры поддерживающего лечения на данный момент фокусировались на исследованиях типа А для определения, что стоит делать для успешного лечения депрессии<sup>3,6</sup>. Хотя такая информация клинически важна, она не помогает ответить на клинически более животрепещущий вопрос, с которым сталкивается каждый пациент в начале лечения депрессивного эпизода: «какие методы могут мне выздороветь и оставаться здоровым?». Исследования типа А обогащены, и, следовательно, больше склоняются к первой оказавшей эффект терапии<sup>10,11</sup>. Только исследования типов В и С, в которых рандомизация происходит в начале эпизода депрессии, могут помочь правильно выбрать первичный метод лечения.



**Рисунок 1. Дизайны исследований поддерживающего лечения депрессии.** COM – комбинация терапий, PHA – фармакотерапия, PSY – психотерапия, nat – лечение по показаниям, R – рандомизация.

Поэтому здесь мы представляем первый систематический обзор и сетевой метаанализ (NMA) для определения того, какие из доступных методов лечения депрессии, будучи выбраны в начале острой фазы, с большей вероятностью приведут к устойчивому ответу в поддерживающей фазе. NMA сохраняет рандомизированную структуру доказательной сети, т.е. эффекты лечения сначала оцениваются отдельно для каждого исследования, а затем специфические показатели для каждого попарного сравнения методов рассчитываются по всей сети, предполагая стабильность относительного эффекта на каждой стадии синтеза. Такое предположение стабильности также оценивалось при проведении NMA.

## МЕТОДЫ

Мы следовали рекомендациям PRISMA для NMA<sup>12</sup>. Протокол был зарегистрирован в Open Science Framework (<https://osf.io/5qfuv/>).

## Сбор данных

Мы определили релевантные исследования в трех базах данных, включающих PubMed, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, крупные регистры исследований и веб-сайты регулирующих агентств. Первое – база данных рандомизированных исследований использования терапии при депрессии, описанная в [www.osf.io/825c6](http://www.osf.io/825c6) и постоянно обновляемая<sup>13</sup> (последний поиск проведен 1 января 2020 г.). Второе – база данных рандомизированных исследований психотерапии, сфокусированных на предотвращении рецидивов<sup>14</sup> (последний поиск 13 октября 2019 г.). Третье – база данных рандомизированных исследований фармакотерапии антидепрессантами для предотвращения рецидивов<sup>9</sup> (последний поиск 3–5 января 2019 г.). Поисковые запросы, использованные в каждой базе данных, приведены в дополнительных материалах. Два независимых исследователя оценивали допустимость включаемых исследований.

## Выбор исследований

Мы включали рандомизированные контролируемые исследования, в которых какое-либо из интересующих вмешательств (см. ниже) сравнивалось с другим или с контролем (см. ниже) при поддерживающем лечении большой депрессии, в исследованиях типа B или C (см. Рисунок 1). Мы определили поддерживающее лечение как продолжение лечения на 6 мес и более. Поскольку отличие между фазой поддерживающего лечения для предотвращения рецидивов (повторного возникновения уже имевшегося эпизода) и поддерживающей фазой для предотвращения повторных эпизодов (появления новых эпизодов)<sup>15</sup> скорее теоретическое, чем практическое<sup>3</sup>, здесь мы используем термин «поддерживающая терапия» для названия продолжительного долгосрочного лечения после острой фазы.

Мы включали пациентов 18 лет и старше, обоих полов, с монополярной депрессией, диагностированной на основании стандартных критериев. Мы исключали исследования, основанные на отсечке по шкале скрининга как критерию включения, в которых не уточнялся диагноз депрессии. Исследования, в которых 20% или более участников страдали биполярным расстройством, психотической депрессией, резистентной депрессией или субпороговой депрессией, исключались. Мы также не включали РКИ, сфокусированные на пациентах с другой коморбидной психиатрической патологией или соматической болезнью.

Среди методов психотерапии мы включали исследования, подразумевающие «информированное намеренное следование клиническим методам, полученным из установленных психологических принципов для помощи участникам с их поведением, когнициями и эмоциями, в тех направлениях, которые более желательны для пациентов»<sup>16</sup>. Вмешательства могли проводиться терапевтами, в том числе психиатрами, психологами, медицинскими сестрами, социальными работниками, а также медицинскими консультантами, если они были обучены терапии, в индивидуальном или групповом формате, лично или по интернету. Мы исключали не-

последовательную самопомощь, поскольку она верифицирована хуже других модальностей при депрессии<sup>17-19</sup>. Далее методы психотерапии разделялись на категории по основному типу: когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), терапия поведенческой активации (ВА), терапия принятия решений (PST), когнитивно-поведенческая терапия третьей волны (3W), межличностная терапия (IPT), психодинамическая терапия (DYN), недирективная поддерживающая терапия (SUP) и терапия пересмотра жизни (LRT)<sup>20-22</sup>.

Среди фармакотерапии мы включали фиксированные или гибкие дозы антидепрессантов, которые показали большую эффективность, чем плацебо, при терапии острых состояний<sup>1</sup>. Включались только дозы в пределах допустимого диапазона.

Контроли включали таблетированное плацебо; стандартное непротокольное лечение в первичной или вторичной помощи (STD); отсутствие лечения (NT), если базовая помощь в контексте исследования подразумевала отсутствие вмешательства (меньше трети пациентов получали какой-либо антидепрессант).

Первичным исходом был «стабильный ответ», являющийся долей пациентов, ответивших на лечение в острую фазу и в дальнейшем не имевших рецидивов депрессии в поддерживающей фазе. Доля стабильного ответа, следовательно, отражала тех, кто ответил на лечение в острую фазу и в дальнейшем не имел рецидивов депрессии в поддерживающей фазе, разделенное на количество пациентов, рандомизированных на момент начала острой фазы лечения. Мы извлекали данные для исследований в точке, наиболее близкой к 12 мес.

В некоторых исследованиях типа В, когда описанный выше устойчивый ответ не происходил, мы использовали число респондентов в фазе наблюдения, сообщавших о дихотомических ответах, или использовали компьютеризированные исходы, учитывая валидизированные введенные данные<sup>23,24</sup>. Все выбывшие из исследования считались не имевшими стабильного ответа. Мы рассматривали эффект этого предположения с помощью анализа чувствительности, ограниченного исследованиями с последующим наблюдением >90% респондентов.

Вторичными исходами были все случаи отмены лечения, как пробный маркер приемлемости лечения. Изначально мы намеревались также оценивать отмену лечения из-за неблагоприятных событий (переносимость) и суицидальности. Однако слишком малое число исследований сообщало об этих вредных исходах в поддерживающей фазе, и мы представляем только нарративные итоги этих исходов.

## Извлечение данных и оценка качества

Два независимых исследователя извлекали данные с помощью стандартизированной формы. Два независимых оценщика оценивали риск предубеждения в используемых исследованиях с использованием соответствующего метода Кохрейна для рандомизированных исследований<sup>25</sup>. Мы изучали риск предубеждения для каждого сравнения во включаемых исследованиях относительно первичного исхода. Любое несоответствие в показаниях двух оценщиков решалось дискуссией или консультацией с третьим лицом.

## Синтез и анализ данных

Мы оценивали психотерапию (PSY), персонализированную фармакотерапию (РНА) и их комбинации (СОМ), каждый из вариантов может быть продолжен в поддерживающую фазу или продолжен лечением по показаниям (nat). Контролем было обычное лечение в первичной или вторичной системе медицинской помощи, за которым следовало

лечение по показаниям, и с использованием таблетированного плацебо в острой и поддерживающей стадиях. Психотерапия в комбинации с протоколированной фармакотерапией или непротоколированной первичной или вторичной помощью рассматривались как комбинация. Влияние включения последней категории оценивалось анализом чувствительности.

Мы оценивали сравнительную эффективность и приемлемость таких альтернативных методов лечения с использованием методологии NMA, комбинируя прямые и непрямые свидетельства всех относительных эффектов лечения. Мы проводили основанный на контрастах NMA для оценки отношения рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ)<sup>26-28</sup>. Учитывая клиническую и методологическую гетерогенность среди включенных исследований, мы использовали модель случайных эффектов.

Для оценки предположения о транзитивности, влияющей на факторы и распределенной равномерно среди сравнений в сети (первичный параметр NMA), вначале мы составили таблицу важнейших характеристик исследований по сравнениям. Мы также оценивали транзитивность статистически для закрытой сети путем проверки ее соответствия тесту стороннего разделения<sup>29</sup> и тесту вмешательства дизайна-в-лечение<sup>30</sup>. Мы оценивали гетерогенность сети с помощью тау-квадрата в сравнении с эмпирически полученными данными<sup>31</sup>. Далее мы проводили мультивариантную метарегрессию по возрасту, доле женщин, базовой выраженности депрессии и общей длительности лечения для оценки, влияют ли эти факторы на постоянство соотношения рисков в сети.

Мы оценивали эффекты малых исследований, включая предубеждение к публикациям, визуальным просмотром воронкообразного графика с усилением по контуру<sup>32</sup> и теста Эггера<sup>33</sup> обоих попарных сравнений между активными вмешательствами и контрольными состояниями.

Мы также выполнили несколько анализов чувствительности: а) ограничиваясь исследованиями, сообщавшими об узко определяемом устойчивом ответе (см. выше); б) ограничиваясь исследованиями, наблюдавшими более 90% пациентов по всем ветвям; в) ограничиваясь исследованиями, в которых длительность лечения была 12 мес и больше; г) исключая исследования с высоким риском предубеждений; д) исключая ветви с непротоколированной первичной или вторичной фармакотерапией, поскольку ее содержание может сильно варьироваться; е) исключая ветви с таблетированным плацебо, поскольку это может менять природу исследований<sup>34</sup>; и ж) отделяя все подкатегории вмешательств или контрольных состояний. Мы использовали CINeMA35 для оценки свидетельств результатов сети.

Абсолютная польза терапии рассчитывалась из отношения рисков и уровня контрольного события (control event rate, CER) по следующей формуле:  $RR=OR/(1-CER+OR \times CER)$ ;  $EER=CER \times RR$ ;  $RD=EER-CER$ , где RR это относительный риск, EER это вероятность события в основной группе, а RD – разница рисков (абсолютная польза)<sup>36-38</sup>.

Мы использовали пакет netmeta 1.2-1 и dmetar 0.0.9 в R 4.0.3 (R Core Team, Вена, Австрия, 2020). Сетевые метарегрессии проводились с сетевым пакетом<sup>39</sup> в STATA 16.1 (StataCorp, Техас, США, 2020).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Выбранные исследования и их характеристики

После рассмотрения 89 087 ссылок в трех базах данных и 878 полнотекстовых статей в деталях, мы включили 81 исследование (N=13 722). Схема PRISMA представлена на

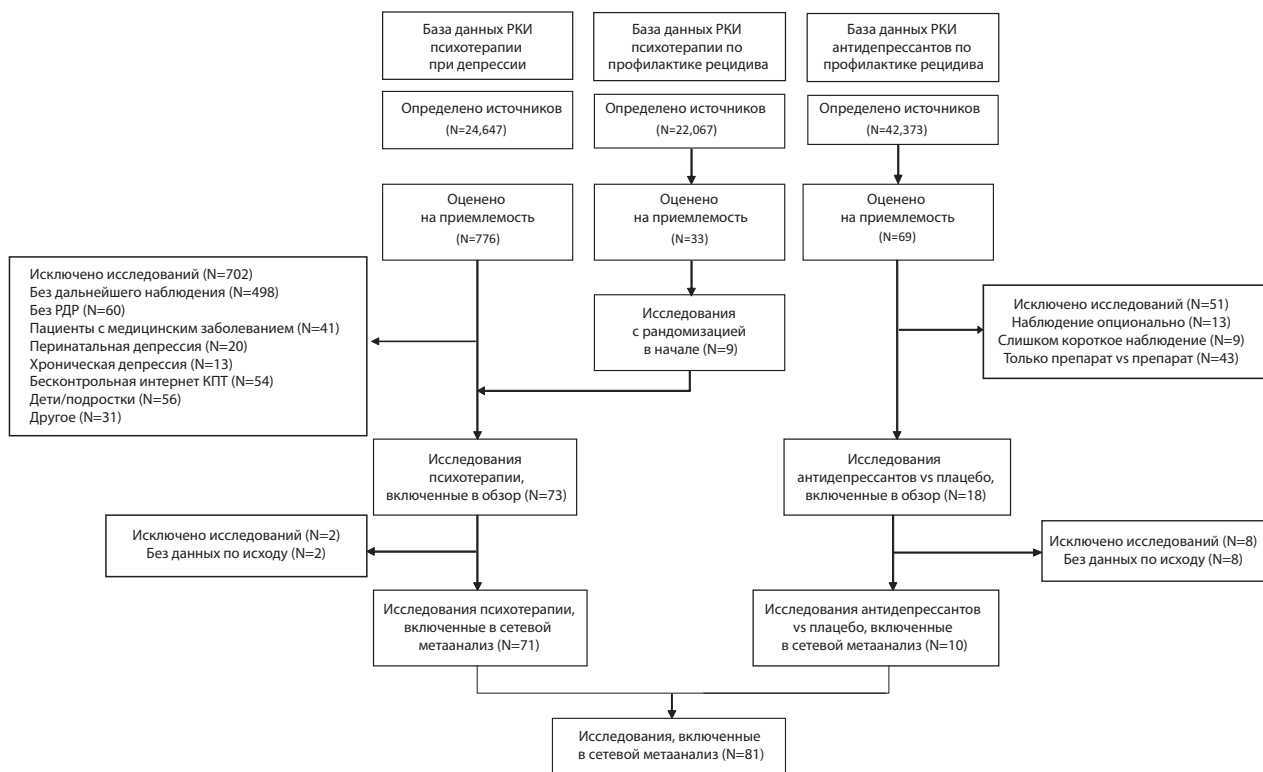


Рисунок 2. Схема PRISMA. MDD – депрессия, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия.

Рисунке 2. Ссылки на включенные исследования и причины исключения других приведены в дополнительных материалах.

Таблица 1 суммирует базовые характеристики включенных исследований и их участников. Взвешенный средний возраст участников (задокументирован для 12 940 людей) составил  $43,4 \pm 10,1$ , и 68% участников (8668 из 12 749 людей, пол которых учитывался) были женщинами. Базовый общий балл 17-частной шкалы оценки депрессии Гамильтона составил  $21,8 \pm 5,4$  в 42 исследованиях (N=7918), использовавших эту шкалу. Средняя общая продолжительность лечения была  $42,2 \pm 16,2$  нед (диапазон: 24–104 мес) для 81 исследования. Средняя длительность острой фазы лечения была  $10,4 \pm 4,8$  недели для 79 исследований (в двух исследованиях сообщалось только об общей продолжительности острой и поддерживающей фаз и продолжении одинакового лечения в обеих). Взвешенная средняя доля наблюдавшихся в последующем лиц была 74,5%.

81 исследование включало 211 ветвей, которые могут быть классифицированы на 10 типов и 34 подтипа вмешательств. Наиболее часто исследуемые типы вмешательств включали COM, за которой следовало обычное последующее наблюдение (COM→nat, 65 ветвей)→РКА, 34 ветви), PSY, продолжающуюся обычным лечением (PSY→nat, 30 ветвей), и обычное лечение в первичной или вторичной помощи в обеих фазах (STD, 25 ветвей).

Наиболее часто используемые направления психотерапии в PSY и COM включали КПТ (59 ветвей), SUP (16 ветвей), IPT (11 ветвей), ВА (8 ветвей) и DYN (7 ветвей). Наиболее часто используемыми антидепрессантами были дулоксетин (N=906 из 5714учтенных, 15,8%), агомелатин (N=836, 14,6%), пароксетин (N=644, 11,3%), венлафаксин (N=583, 10,2%) и флуоксетин (N=296, 5,2%).

Из этих 155 сравнений 40,6% исследовались на предмет предубеждения чувствительности, 49,4% на предмет предубеждений исполнения, 37,4% на предубеждение истощения, 53,5% на предубеждение оценки и 1,3% на предубеждение сообщения. В целом 89 (60,5%) показали высокий, 49 (33,3%) – средний и 9 (6,1%) – низкий риск предубеждения.

## Сетевой метаанализ

Рисунок 3 показывает сеть вмешательств для первичного исхода. Узлы хорошо связаны. Таблица 2 показывает результаты сетевого метаанализа для первичного исхода (стабильный ответ) и вторичного исхода (отмена всего лечения), а Рисунки 4 и 5 иллюстрируют ранжированные графики в сравнении с STD.

COM показало более стабильный ответ, чем PHA, и в случае продолжения обоих подходов в поддерживающую фазу (COM→COM vs PHA→PHA: OR=2,52; 95% ДИ: 1,66–3,85), и при их продолжении лечением по показаниям (COM→nat vs PHA→nat: OR=1,80; 95% ДИ: 1,21–2,67). То же применимо к COM в сравнении со стандартной терапией в острой и поддерживающей фазах (COM→COM vs STD: OR=2,90; 95% ДИ: 1,68→5,01; COM→nat vs STD: OR=1,97; 95% ДИ: 1,51–2,58) (см. Таблицу 2 и Рисунок 4).

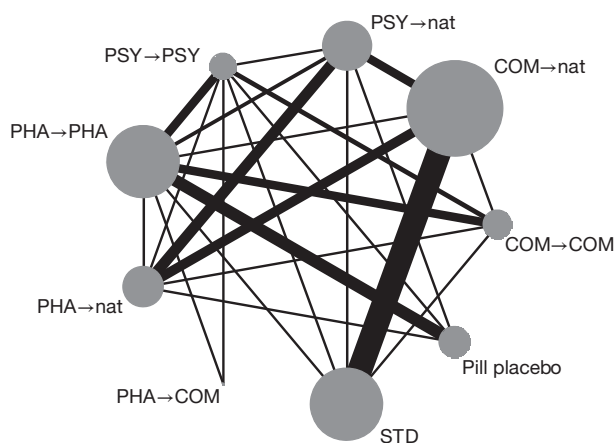
PSY также было более эффективным, чем PHA, и при продолжении этих методов в поддерживающую фазу (PSY→PSY vs PHA→PHA: OR=1,53; 95% ДИ: 1,00–2,35), и при замене их на лечение по показаниям (PSY→nat vs PHA→nat: OR=1,66; 95% ДИ: 1,13–2,44). То же применимо к COM в сравнении со стандартной терапией в острой и поддерживающей фазах (PSY→PSY vs STD: OR=1,76, 95% ДИ: 0,97–3,21; PSY→nat vs STD: OR=1,83, 95% ДИ: 1,20–2,78) (см. Таблицу 2 и Рисунок 4).

PSY, продолжающаяся или замененная на лечение по показаниям, не дифференцируется от STD (PHA→PHA vs. STD: OR=1,15; 95% ДИ: 0,69–1,92; PHA→nat vs STD: OR=1,10; 95% ДИ: 0,70–1,73) (см. Таблицу 2 и Рисунок 4).

Учитывая уровни устойчивого ответа на STD в 29% за 12 мес (367 из 1283 случаев), средняя («абсолютная польза») COM→nat по сравнению с PHA→nat и STD отражается на разнице рисков, соответственно, в 14% (95% ДИ от 4 до 24%) и 16% (95% ДИ от 9 до 22%), в то время как преимущества PSY→nat над PHA→nat и STD могут быть расценены как, соответственно, 12% (95% ДИ от 2 до 20%) и 14% (95% ДИ от 4 до 24%).

COM→COM	<b>1.92</b> (1.04-3.54)	1.31 (0.68-2.51)	0.95 (0.57-1.58)	0.68 (0.43-1.07)	1.43 (0.75-2.75)	0.81 (0.19-3.55)	1.45 (0.78-2.68)	<b>0.33</b> (0.18-0.60)
1.47 (0.85-2.53)	COM→nat	0.68 (0.44-1.07)	<b>0.50</b> (0.25-0.97)	<b>0.35</b> (0.20-0.64)	0.75 (0.48-1.16)	0.42 (0.09-1.95)	0.76 (0.56-1.02)	<b>0.17</b> (0.08-0.35)
1.59 (0.91-2.76)	1.08 (0.74-1.56)	PSY→nat	0.73 (0.36-1.45)	<b>0.52</b> (0.28-0.94)	1.09 (0.70-1.70)	0.62 (0.13-2.88)	1.11 (0.68-1.81)	<b>0.25</b> (0.12-0.51)
<b>1.65</b> (1.04-2.61)	1.12 (0.62-2.03)	1.04 (0.57-1.88)	PSY→PSY	0.71 (0.45-1.14)	1.50 (0.74-3.04)	0.85 (0.20-3.57)	1.52 (0.78-2.99)	<b>0.34</b> (0.19-0.64)
<b>2.52</b> (1.66-3.85)	<b>1.72</b> (1.04-2.84)	1.59 (0.98-2.60)	<b>1.53</b> (1.00-2.35)	PHA→PHA	<b>2.11</b> (1.13-3.91)	1.20 (0.29-4.99)	<b>2.13</b> (1.19-3.84)	<b>0.48</b> (0.32-0.73)
<b>2.64</b> (1.46-4.76)	<b>1.80</b> (1.21-2.67)	<b>1.66</b> (1.13-2.44)	1.60 (0.85-3.02)	1.05 (0.61-1.81)	PHA→nat	0.57 (0.12-2.65)	1.01 (0.62-1.67)	<b>0.23</b> (0.11-0.48)
2.97 (0.71-12.45)	2.02 (0.46-8.79)	1.87 (0.43-8.13)	1.80 (0.45-7.26)	1.18 (0.29-4.76)	1.12 (0.25-4.98)	PHA→COM	1.78 (0.39-8.21)	<b>0.40</b> (0.09-1.78)
<b>2.90</b> (1.68-5.01)	<b>1.97</b> (1.51-2.58)	<b>1.83</b> (1.20-2.78)	<b>1.76</b> (0.97-3.21)	1.15 (0.69-1.92)	1.10 (0.70-1.73)	0.98 (0.22-4.27)	STD	<b>0.23</b> (0.11-0.46)
<b>5.05</b> (3.00-8.51)	<b>3.44</b> (1.91-6.18)	<b>3.18</b> (1.79-5.66)	<b>3.06</b> (1.81-5.18)	<b>2.00</b> (1.47-2.73)	<b>1.91</b> (1.02-3.57)	1.70 (0.41-7.13)	1.74 (0.96-3.16)	Pill placebo

Значения – величины шансов (OR) с 95% доверительными интервалами. OR>1 в нижней левой части означает, что лечение в колонке более эффективно, чем лечение в ряду. OR<1 в верхней правой половине означает, что лечение в ряду более приемлемо, чем лечение в колонке. COM – комбинация терапий, PHA – фармакотерапия, PSY – психотерапия, STD – стандартное лечение в системе первичной или вторичной помощи, nat – лечение по показаниям.



**Рисунок 3. Сетевая диаграмма устойчивого ответа.** COM – комбинация терапий, PHA – фармакотерапия, PSY – психотерапия, nat – лечение по показаниям. Размер узла пропорционален количеству участников, приписанных этому узлу; толщина линии пропорциональна количеству исследований, изучающих сравнение.

В понятиях отмены всего лечения, все методы показали себя лучше, чем таблетированное плацебо. COM, PHA или PSY, за которыми следовало лечение по показаниям, были так же успешны, как STD. В отличие от них, более суровые поддерживающие режимы, с COM, PHA или PSY, обычно приводили к большему количеству выходов из исследования, чем STD (см. Таблицу 2 и Рисунок 5).

Транзитивность сети сохранялась по возрасту, полу и базовой выраженности депрессии. Глобальная проверка предположения о транзитивности не предполагала нестабильность сети ( $p=0,98$ ); ни один из тестов стороннего расщепления не показал нестабильность выше случайной. Средний параметр гетерогенности тау-квадрат составил 0,196, в эмпирически ожидаемых пределах субъективных исходов для нефармакологических вмешательств<sup>31</sup>. В сетевых метарегрессиях для оценки источников гетерогенности, возраст, доля женщин, базовая выраженность депрессии и общая продолжительность лечения, одни или в комбинации, не показали статистически значимых модификаций для какого-либо из вмешательств. Графики активных вмешательств по

сравнению с контрольными условиями не предполагают эффекта малых исследований ( $p=0,84$  и  $p=0,21$  соответственно).

В целом доля выходов из исследования из-за неблагоприятных событий или суицидальности за время долгосрочного лечения была 10,3% (64 из 619 сообщений в 6 исследованиях) и 3,7% (29 из 777 сообщений в 8 исследованиях) соответственно.

Анализ чувствительности периодически показывал широкие доверительные интервалы, но в целом показал результаты, согласующиеся с первичным анализом стабильного ответа. Результаты варьировались сильнее относительно отмены всего лечения (см. дополнительные материалы).

Мы также проводили NMA для разделения всех подтипов вмешательств. Были данные в поддержку комбинации DYN, СВТ, IPT или ВА с антидепрессантами или обычным лечением, что приводило к более стабильному ответу, чем STD. То же было правдиво для КПТ (продолжающейся или с переходом на лечение по показаниям), и для ВА (продолжающегося в лечение по показаниям) по сравнению с STD (см. Рисунок 6).

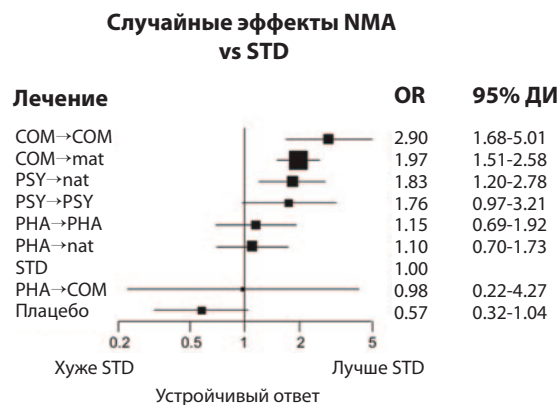
Точность данных оценивалась как средняя для COM→COM и COM→nat; как низкая для PSY→PSY и PSY→nat vs STD; как низкая для PHA→PHA vs STD; и как средняя для PHA→nat vs STD. Она была высокой только для COM→COM и COM→nat vs плацебо (см. дополнительные материалы).

## ОБСУЖДЕНИЕ

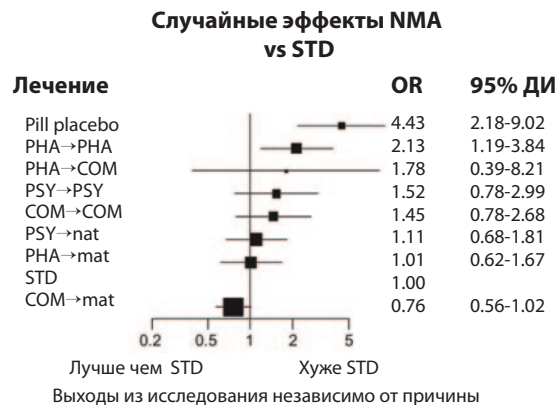
Мы провели первый систематический обзор и сетевой метаанализ вариантов первичного вмешательства при депрессивном эпизоде, нацеленных на максимизацию шанса не только выздоровления пациента, но и сохранения здорового состояния. Мы определили 81 релевантное исследование (13 722 пациента), которые составили сеть с хорошими связями фармакотерапии, психотерапии и их комбинаций с малым количеством общих свидетельств интранзитивности, нестабильности, гетерогенности или предубеждения к публикациям. Множество анализов чувствительности подтвердили первичные результаты.

В нашем исследовании было две основные находки. Во-первых, комбинированная терапия в острой фазе, или про-



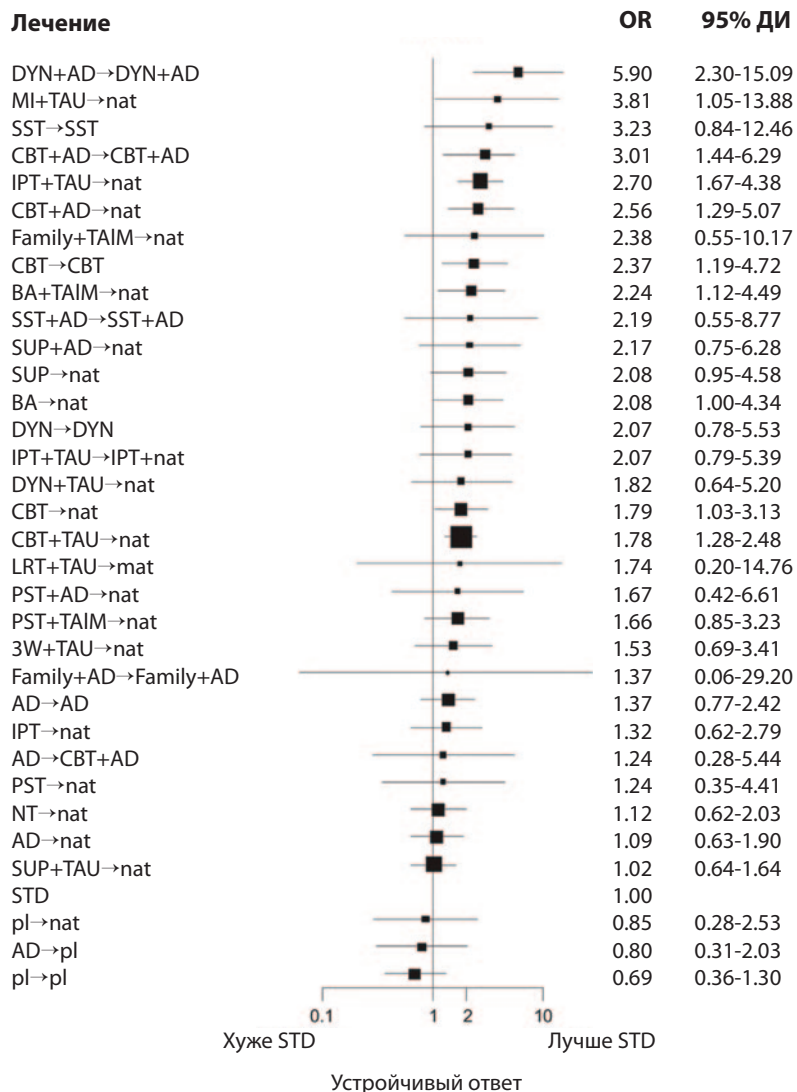


**Рисунок 4. Ранжированный график устойчивого ответа.** NMA – сетевой метаанализ, OR – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, COM – комбинация терапий, PHA – фармакотерапия, PSY – психотерапия, nat – лечение по показаниям.



**Рисунок 5. График выхода из исследований независимо от причины.** NMA – сетевой метаанализ, OR – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, COM – комбинация терапий, PHA – фармакотерапия, PSY – психотерапия, nat – лечение по показаниям.

**NMA random effects vs STD**



**Рисунок 6. Ранжированный график ответа на подтипы вмешательств.** NMA – сетевой метаанализ, OR – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, STD – стандартное лечение в системе первичной или вторичной помощи, DYN – психодинамическая терапия, AD – протоколизируемая терапия антидепрессантами, MI – мотивационное интервью, TAU – обычное лечение, SST – тренировки социальных навыков, CBT – когнитивно-поведенческая терапия, IPT – межличностная терапия, BA – терапия поведенческой активации, SUP – недирективная поддерживающая терапия, LRT – терапия пересмотра жизни, PST – терапия принятия решения, 3W – третьеволновая когнитивно-поведенческая терапия, NT – нет лечения, pl – плацебо.

должающаяся в поддерживающую (COM→COM), или заменяемая на лечение по показаниям (COM→nat), показала лучшие результаты, чем исключительно фармакотерапия в острой фазе, продолжающаяся или заменяемая на лечение по показаниям (РНА→РНА и РНА→nat), или стандартная терапия в острой и поддерживающей фазах (STD). Учитывая средний устойчивый ответ в 29% для STD, преимущества COM над РНА или STD переходили в разницы рисков от 14 до 16%. Во-вторых, психотерапии, продолжающиеся в поддерживающую фазу (PSY→PSY) или заменяемые на лечение по показаниям (PSY→nat), также выступили лучше, чем фармакотерапия и стандартная терапия. Ожидаемые преимущества составили 12% для психотерапии, за которой следует лечение по показаниям (PSY→nat) по сравнению с соответствующей фармакотерапией (РНА→nat) и 14% по сравнению с STD.

В данном систематическом обзоре фармакотерапия, хотя и показавшая себя лучше, чем таблетированное плацебо, не отличалась от стандартного лечения в поддерживающей фазе или дискретного лечения по показаниям.

Данное исследование предоставляет достоверные ответы на два вопроса, долгое время интересовавшие специалистов относительно психотерапии<sup>11</sup>. Во-первых, они показывают, что эффекты острой фазы психотерапии сохраняются. Было предположение, что хотя те, кто отвечает на психотерапию в острой фазе, но не получают ее в дальнейшем, демонстрируют те же результаты, что и те, кто отвечает на фармакотерапию в острой фазе и получает ее в поддерживающей фазе<sup>5</sup>, но это, в свою очередь, не доказывает, что эффекты психотерапии были устойчивыми. Было предположение, что те, кто отвечает на психотерапию в острой фазе, систематически отличались от тех, кто отвечает в ней на фармакотерапию<sup>11,41</sup>. В этом исследовании мы рассматривали только исследования, которые рандомизировали пациентов согласно принципу намерения на лечение. Результаты ясно показывают, что психотерапия в острой фазе, даже если за ней не следует поддерживающая, показывает себя лучше, чем фармакотерапия по протоколу, стандартное лечение или плацебо.

Во-вторых, результаты предполагают, что добавление фармакотерапии не вмешивается в длительные эффекты психотерапии. Комбинация терапий, за которой следует лечение по показаниям, была так же эффективна, как соответствующая психотерапия (OR=1,08, 95% ДИ 0,74–1,56), хотя доверительные интервалы относительно широки и не могут полностью исключить гипотезу вмешательства (согласно которой OR должно быть меньше 1,0)<sup>11,42</sup>.

Общая длительность лечения варьировалась от 6 до 24 мес. Однако гетерогенность относительных эффектов лечения попадает в эмпирически ожидаемый диапазон<sup>31</sup>. Более того, сетевая метарегрессия показала отсутствие доказательств влияния времени последующего наблюдения на OR или сравнения лечения. Ограничение исследований теми, в которых продолжительность лечения была 12 мес и более, с помощью анализа чувствительности, также показало сходные результаты. Следовательно, можно предположить, что полученные OR для устойчивого ответа остаются относительно стабильными для значений общей продолжительности лечения от 6 до 24 мес. Такая стабильность относительного эффекта соотносится с результатами исследований фармакологической поддержки для депрессии и в медицинских вмешательствах в целом<sup>36</sup>.

Существует множество типов психо- и фармакотерапии. Хотя имеются лишь ограниченные доказательства в поддержку отличий внутри каждой категории<sup>1,2</sup>, в клинических целях было бы полезно понимать, за какими видами терапии стоят более сильные доказательства. Когда мы проводили сетевой метаанализ различных подтипов психотерапии, были достоверные доказательства, что КПТ (одна

или в комбинации) и ВА приводили к более устойчивому ответу, чем стандартное лечение. Были менее стабильные, но сходные тренды для DYN и IPT. Для других видов психотерапии было слишком мало исследований и соответствующие доверительные интервалы были широкими. Относительно фармакотерапии, мы не смогли оценить слабо выраженные отличия между отдельными антидепрессантами в их способности достигать стабильного ответа. В текущей сети было использовано слишком много антидепрессантов (многие пациенты получали тот препарат, который не получал больше никто) и некоторые исследования позволяли использовать несколько разных антидепрессантов в ветвях.

У данного исследования есть некоторые ограничения. Во-первых, максимальная длительность включенных исследований была 24 мес. Относительные результаты способов лечения при дальнейшем наблюдении неизвестны. Во-вторых, во многих исследованиях использовалось наблюдение в обычной среде после протоколизированного лечения в острой фазе, и содержание лечения при последующем наблюдении далеко не всегда сообщалось. Отличия в этой фазе могли повлиять на уровни устойчивого ответа. Однако такие проблемы не столь важны, так как оценки среди COM, PSY и РНА были схожи, когда за ними следовало лечение по показаниям или когда каждый тип лечения продолжался в поддерживающую фазу, а также в анализе чувствительности с исключением исследований с лечением по показаниям в поддерживающем периоде.

В-третьих, взвешенный средний уровень последующего наблюдения был 74,5%. Превосходство COM или PSY на 12–16% может компенсироваться тем, что произошло с теми 25% респондентов, которые не наблюдались в дальнейшем. Однако анализ чувствительности, ограничивающий исследования с 90% и более последующего наблюдения, подтвердили преимущества PSY и COM над STD.

В-четвертых, только исследования, сравнивающие РНА с плацебо, могут быть двойными слепыми, что могло повлиять на показатели РНА по сравнению с другими исследованиями, рассматривавшимися в исследованиях с одиночным ослеплением или в открытых исследованиях. Сеть без плацебо-контролируемых исследований, однако, показала сходные оценки эффективности по всем показателям.

В-пятых, негативные эффекты доступных опций лечения плохо задокументированы в изначальных исследованиях и, вследствие этого, были недоступны для систематического сравнения в данном сетевом метаанализе. Редкие, но критичные события, такие как суицидальность, и более распространенные, но плохо заметные недостатки, такие как симптомы отмены антидепрессантов, должны более системно измеряться и сообщаться для информирования выбора лечения<sup>43</sup>.

В заключение, мы не изучали исследования, которые рандомизировали пациентов в ремиссии для получения ими кардинально нового лечения после успешной терапии в острой фазе<sup>6</sup>. Мудрая последовательность лечения имеет потенциал больше помочь пациенту, чем лучший выбор первичной терапии<sup>44-46</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало лечения большого депрессивного эпизода с комбинации терапий или одной психотерапии может привести к увеличению стабильного ответа на 12–16% в год, по сравнению с протоколизированной фармакотерапией или стандартным лечением в первичной или вторичной системе помощи. Психотерапии с наилучшими доказательствами такого превосходства включают КПТ, ВА и, в меньшей степени, DYN и IPT. Пациентам и их терапевтам рекомендовано всерьез рассматривать такие психотерапевтические

методы, как варианты первичного лечения. Однако доступность и приемлемость качественной психотерапии может быть существенным препятствием<sup>47-49</sup>.

У комбинации психотерапии с фармакотерапией есть преимущество в вопросе стабильного ответа, но также имеются риски побочных эффектов и потенциального синдрома отмены. Такие комбинации могут быть оставлены для тех, кому важно быстрое облегчение симптомов, или в чьем лечении ожидаются затруднения<sup>22</sup>. Другим, возможно, стоит рассматривать такой подход как следующую ступень после неуспеха одной психотерапии.

Результаты этого исследования достаточно надежны для создания контекста для рассмотрения современной практики применения антидепрессантов, особенно учитывая распространение длительного их назначения<sup>7,8</sup>. Клинические рекомендации могут потребовать внесения соответствующих изменений. Мы также призываем проводить правильно сконструированные исследования с адекватной силой, которые будут изучать альтернативные и последовательные стратегии лечения пациентов и сохранение их хорошего самочувствия. Такие исследования должны отслеживать стоимость-эффективность и систематически мониторировать суицидальность и симптомы отмены.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Это исследование было поддержано Japan Society for the Promotion of Science (грант no. 17K19808). E.G. Ostinelli поддерживается National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility, и the NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (грант no. BRC-1215-20005). A. Cipriani поддерживается the NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility, NIHR Research Professorship (грант no. RP-2017-08-ST2-006), the NIHR Oxford and Thames Valley Applied Research Collaboration, и the NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (грант no. BRC-1215-20005). Дополнительные материалы исследования доступны по адресу <https://osf.io/5qfuv/>.

## Библиография

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
2. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021; 20: 283-93.
3. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-61.
4. Sim K, Lau WK, Sim J et al. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 19: pyv076.
5. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3:e002542.
6. Breedvelt JF, Brouwer ME, Harrer M et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* (in press).
7. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry* 2017; 16: 90-9.
8. Luo Y, Kataoka Y, Ostinelli EG et al. National prescription patterns of antidepressants in the treatment of adults with major depression in the US between 1996 and 2015: a population representative survey based analysis. *Front Psychiatry* 2020; 11: 35.
9. Shinohara K, Efthimiou O, Ostinelli EG et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9:e027574.
10. Furukawa TA, Miura T, Chaimani A et al. Using the contribution matrix to evaluate complex study limitations in a network meta-analysis:

a case study of bipolar maintenance pharmacotherapy review. *BMC Res Notes* 2016; 9: 218.

11. Hollon SD. Is cognitive therapy enduring or antidepressant medications iatrogenic? Depression as an evolved adaptation. *Am Psychol* 2020; 75: 1207-18.
12. 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.
13. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. [www.osf.io/825c6](http://www.osf.io/825c6).
14. Breedvelt JF, Warren FC, Brouwer ME et al. Individual participant data (IPD) meta-analysis of psychological relapse prevention interventions versus control for patients in remission from depression: a protocol. *BMJ Open* 2020; 10:e034158.
15. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl.):28-34.
16. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJ et al. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy* 2013; 50: 98-101.
17. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 700-7.
18. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C et al. Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 361-71.
19. Furukawa TA, Sukanuma A, Ostinelli EG et al. Dismantling, optimising and personalising internet cognitive-behavioural therapy for depression: a systematic review and component network meta-analysis using individual participant data. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 500-11.
20. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76: 909-22.
21. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L et al. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 2020; 30: 279-93.
22. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020; 19: 92-107.
23. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 49-52.
24. da Costa BR, Rutjes AW, Johnston BC et al. Methods to convert continuous outcomes into odds ratios of treatment response and numbers needed to treat: meta-epidemiological study. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 1445-59.
25. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
26. Bakbergenuly I, Hoaglin DC, Kulinskaya E. Pitfalls of using the risk ratio in meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 2019; 10: 398-419.
27. Doi SA, Furuya-Kanamori L, Xu C et al. Questionable utility of the relative risk in clinical research: a call for change to practice. *J Clin Epidemiol* (in press).
28. White IR, Turner RM, Karahalios A et al. A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis. *Stat Med* 2019; 38: 5197-213.
29. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29: 932-44.
30. Higgins JP, 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.
31. Turner RM, Davey J, Clarke MJ et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 818-27.
32. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 991-6.
33. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
34. Salanti G, Chaimani A, Furukawa TA et al. Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1454-64.

35. Papanikolaou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT et al. CINeMA: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev* 2020; 16:e1080.
36. Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 72-6.
37. Alhazzani W, Walter SD, Jaeschke R et al. Does treatment lower risk? Understanding the results. In: G Guyatt, D Rennie, MO Meade et al (eds). *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2014: 87-93.
38. JP Higgins, J Thomas (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 6. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
39. White IR. Network meta-analysis. *Stata J* 2015; 15: 951-85.
40. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
41. Klein DF. Preventing hung juries about therapy studies. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 81-7.
42. DeRubeis RJ, Zajecka J, Shelton RC et al. Prevention of recurrence after recovery from a major depressive episode with antidepressant medication alone or in combination with cognitive behavioral therapy: phase 2 of a 2-phase randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 237-45.
43. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019; 18: 276-85.
44. Guidi J, Fava GA. Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 261-9.
45. Lavori PW, Dawson R. Dynamic treatment regimes: practical design considerations. *Clin Trials* 2004; 1: 9-20.
46. Breedvelt JFF, Warren FC, Segal Z et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* (in press).
47. Hepner KA, Greenwood GL, Azocar F et al. Usual care psychotherapy for depression in a large managed behavioral health organization. *Adm Policy Ment Health* 2010; 37: 270-8.
48. van Ommeren M. Targets and outcomes of psychological interventions: implications for guidelines and policy. *World Psychiatry* 2019; 18: 295-6.
49. Jarrett RB. Can we help more? *World Psychiatry* 2020; 19: 246-7.

DOI: 10.1002/wps.20906

# Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция для лечения никотиновой зависимости: ключевое многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование

Abraham Zangen<sup>1</sup>, Hagar Moshe<sup>1</sup>, Diana Martinez<sup>2</sup>, Noam Barnea-Ygael<sup>1</sup>, Tanya Vapnik<sup>3</sup>, Alexander Bystritsky<sup>3</sup>, Walter Duffy<sup>4</sup>, Doron Toder<sup>1,5</sup>, Leah Casuto<sup>6</sup>, Moran Lipkinsky Grosz<sup>7</sup>, Edward V. Nunes<sup>2</sup>, Herbert Ward<sup>8</sup>, Aron Tendler<sup>9</sup>, David Feifel<sup>10</sup>, Oscar Morales<sup>11</sup>, Yiftach Roth<sup>1</sup>, Dan V. Iosifescu<sup>12</sup>, Jaron Winston<sup>13</sup>, Theodore Wirecki<sup>14</sup>, Ahava Stein<sup>15</sup>, Frederic Deutsch<sup>16</sup>, Xingbao Li<sup>17</sup>, Mark S. George<sup>17,18</sup>

<sup>1</sup>Department of Life Sciences and Zlotowski Centre for Neuroscience, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Pacific Institute of Medical Research, Los Angeles, CA, USA; <sup>4</sup>Alivation Health, Lincoln, NE, USA; <sup>5</sup>Beer-Sheva Mental Health Center, Ministry of Health, Beer-Sheva, Israel; <sup>6</sup>Lindner Center of HOPE, and University of Cincinnati Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Cincinnati, OH, USA; <sup>7</sup>Tel Aviv University Medical School, Tel Aviv and Be'er Yaacov Mental Health Center, Be'er Yaacov, Israel; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA; <sup>9</sup>Advanced Mental Health Care Inc., Royal Palm Beach, FL, USA; <sup>10</sup>Kadima Neuropsychiatry Institute, La Jolla, CA, USA; <sup>11</sup>Harvard Medical School, McLean Hospital, Belmont, MA, USA; <sup>12</sup>New York University School of Medicine and Nathan Kline Institute, New York, NY, USA; <sup>13</sup>Senior Adults Specialty Research, Austin, TX, USA; <sup>14</sup>TMS Center of Colorado, Lakewood, CO, USA; <sup>15</sup>A. Stein – Regulatory Affairs Consulting Ltd., Kfar Saba, Israel; <sup>16</sup>Biostatistical Consulting, BioStats, Modiin-Maccabim-Reut, Israel; <sup>17</sup>Brain Stimulation Division, Psychiatry, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; <sup>18</sup>Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, SC, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (г. Москва)

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

Zangen A, Moshe H, Martinez D et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2021;20(3):397-404. doi:10.1002/wps.20905

## Резюме

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – это неинвазивный метод стимуляции мозга, который все чаще используется для лечения психических расстройств, в первую очередь депрессии. Первые исследования позволяли предположить, что рТМС может помочь в лечении зависимостей, но необходима оценка в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Мы провели многоцентровое двойное слепое РКИ с участием 262 хронических курильщиков, соответствующих критериям DSM-5 для расстройства, связанного с употреблением табака, которые ранее предпринимали по крайней мере одну неудачную попытку бросить курить, при этом 68% предприняли не менее трех неудачных попыток. Они получали трехнедельную ежедневную двустороннюю рТМС (активную или фиктивную) в зоне латеральной префронтальной коры и островка, с последующим еженедельным рТМС на протяжении 3 нед. Каждый сеанс рТМС проводился после процедуры стимуляции тяги, за участниками наблюдали в общей сложности 6 нед. Те, кто воздерживались от курения, находились под наблюдением в течение дополнительных 12 нед. Первичным критерием эффективности результата был четырехнедельный показатель непрерывного отказа от курения (CQR) до 18 нед в ИТТ-популяции (intent-to-treat – т.е. все больные, включенные в испытание. — Прим. переводчика), который определялся по ежедневным дневникам курения и подтверждался измерением котинина в моче. Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02126124). В ИТТ-популяции (N=234) CQR до 18 нед составлял: 19,4% после активной рТМС и 8,7% после фиктивной ( $\chi^2=5,655$ ,  $p=0,017$ ). Среди завершивших (N=169) CQR до 18 нед составлял 28,0% и 11,7% соответственно ( $\chi^2=7,219$ ,  $p=0,007$ ). Снижение потребления сигарет и тяга к сигаретам было значительно больше в активной группе, чем в фиктивной, уже через две недели после начала лечения. Это исследование устанавливает безопасный протокол лечения, который способствует прекращению курения за счет стимуляции соответствующих нейронных сетей. Настоящее исследование представляет собой первое крупное многоцентровое РКИ стимуляции мозга в лечении зависимости. Оно привело к первому разрешению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рТМС в качестве средства для лечения никотиновой зависимости для взрослых.

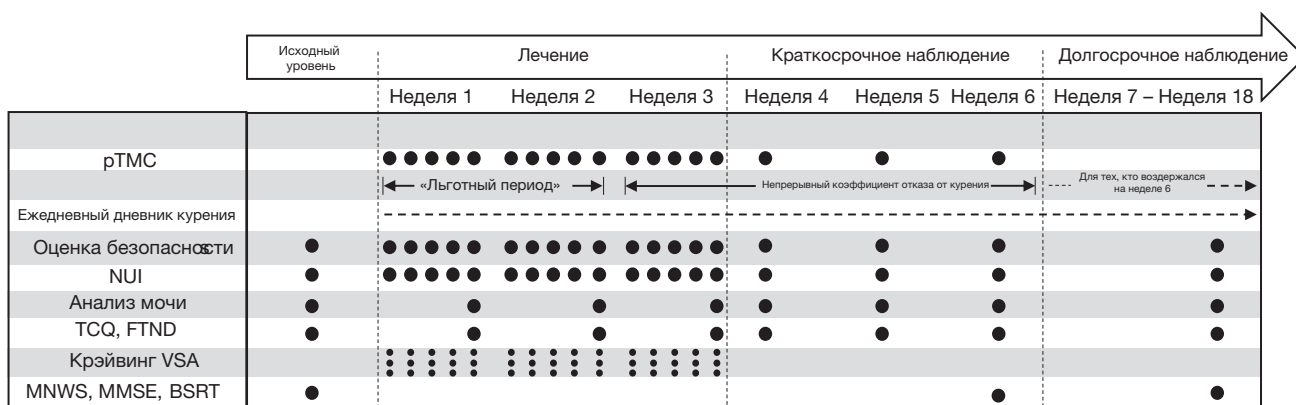
**Ключевые слова:** отказ от курения, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, потребление сигарет, тяга к сигаретам, латеральная префронтальная кора, островок, лечение зависимости.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) неинвазивно стимулирует нейроны у людей, находящихся в сознании. ТМС применяется в исследованиях с 1985 г., а в клинической практике с 2008 г.<sup>1</sup> С помощью электромагнитной катушки, расположенной над определенной зоной мозга, генерируются короткие электрические импульсы. Они индуцируют электрические токи в прилегающей области коры и способствуют деполяризации нейронов<sup>2</sup>.

Ежедневное применение ритмической ТМС (рТМС) может вызвать долгосрочное изменение настроения и поведения<sup>1</sup>. После проведения многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировавших безопасность и эффективность метода, для лечения депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства были использованы специальные катушки и протоколы

рТМС<sup>3,4,5</sup>. В этих условиях рТМС может служить альтернативой для пациентов с непереносимостью побочных эффектов лекарств, или не достигших удовлетворительного эффекта от психофармакотерапии или психотерапии.

Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, затрагивают сотни миллионов людей во всем мире. И несмотря на достижения в нейробиологии, успешные попытки выявить области мозга, обуславливающие расстройства, возможности лечения на данный момент остаются ограниченными<sup>6,7</sup>. Расстройство, связанное с употреблением табака, является наиболее распространенным во многих странах мира. Для него характерны тяга и абстиненция, компульсивное употребление, несмотря на негативные последствия, а также многочисленные проблемы со здоровьем и неудачные попытки бросить курить<sup>8,9,10,11</sup>.



**Рисунок 1. Временные рамки лечения и оценок.** рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (активная или фиктивная), NUI – опросник по употреблению никотина, TCQ – Опросник пристрастия к табаку, FTND – Тест Никотиновой зависимости Фагерстрёма, VAS – визуальная аналоговая шкала (до процедуры провокации, после процедуры провокации и после сеанса рТМС), MNWS – Миннесотская шкала отмены никотина, MMSE – Краткое обследование психического состояния, BSRT – тест Бушке на селективное запоминание.

Исследования на животных и небольших выборках людей показали, что рТМС префронтальной коры влияет на нервный субстрат расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и снижает тягу и потребление веществ, в том числе никотина<sup>12,13,14,15,16,17,18</sup>. Большинство исследований применяли фокальную рТМС в зоне дорсомедиальной префронтальной коры, в то время как предыдущее пилотное исследование нашей группы фокусировалось на более глубоких слоях латеральной префронтальной и островной коры у субъектов с расстройством употребления табака<sup>19,20</sup>. В этом исследовании были проведены 15 сессий рТМС (20 мин по будним дням в течение 3 нед), которые в сравнении с плацебо привели к более высокому проценту отказа от курения и снижению потребления сигарет. В качестве механизмов, объясняющих терапевтический эффект, были предложены: повышенный ингибиторный контроль над компульсивным желанием курить и нарушение работы нейросетей, связанных с влечением<sup>19</sup>.

Здесь мы сообщаем о результатах проспективного многоцентрового двойного слепого РКИ, основанного на нашем пилотном исследовании и рекомендациях консенсусного документа, в котором изложены критерии исследования стимуляции мозга при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ<sup>21</sup>. Испытание привело к первому в истории разрешению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на использование рТМС как средства помощи в отказе от курения для взрослых.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования и участники

Исследование проводилось в США (12 центров) и Израиле (два центра) с августа 2014 г. по август 2019 г. Протокол исследования был одобрен местными наблюдательными советами учреждений и зарегистрирован на сайте Clinicaltrials.gov (NCT02126124).

Мы включали в исследование взрослых в возрасте 22–70 лет, которые были хроническими курильщиками (не менее десяти сигарет в день в течение не менее одного года) и соответствовали критериям DSM-5 для расстройства, связанного с употреблением табака<sup>8</sup>. У участников также должна была быть мотивация бросить курить (ответ «очень вероятно» или «довольно вероятно» в опроснике по мотивации) и отсутствовать период воздержания более 3 мес в прошлом году. Все субъекты предоставили информированное согласие на участие в исследовании и дали удовлетворительные ответы на опросник для проверки безопасности ТМС<sup>22</sup>.

Критериями исключения были текущее лечение от табакокурения; употребление никотина не в форме сигарет; любое другое активное психическое расстройство, диагностированное в соответствии с DSM-5; любое другое расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, в течение последних 12 мес до включения; использование любых психотропных препаратов на регулярной основе; эпилепсия или припадки в анамнезе (кроме тех, которые терапевтически вызваны электросудорожной терапией) или повышенный риск припадков по любой причине; любое выраженное неврологическое расстройство или инсульт; наличие в анамнезе любой металлической конструкции в голове (вне рта); и известная или подозреваемая беременность или период лактации.

### Методология

Испытуемые были рандомизированы и распределены по группам лечения (1:1). Центральная интерактивная веб-система рандомизации присваивала участникам уникальный код, который соответствовал предварительно запрограммированным картам, хранящимся в центрах. Код определял характер рТМС (активный или фиктивный), а участники, операторы и репитеры таким образом были ослеплены.

Временные рамки лечения и оценок представлены на Рисунок 1. После рандомизации и выбора целевой даты окончания, вместе с первыми 2 нед лечения («льготный период», «grace period») ежедневно применялась рТМС (активная или фиктивная) в течение 3 нед (5 сеансов в неделю), в то время как субъекты предоставляли ежедневные дневниковые отчеты курения и (раз в неделю) образцы мочи для определения уровня котинина. При каждом посещении регистрировалось количество выкуриваемых сигарет в опроснике по употреблению никотина (Nicotine Use Inventory, NUI), и отслеживались побочные эффекты. Опросник пристрастия к табаку (Tobacco Craving Questionnaire, TCQ)<sup>23</sup> и Тест Никотиновой зависимости Фагерстрёма (Fagerström Test for Nicotine Dependence, FTND) + проводились еженедельно.

Затем проводились дополнительные 3 нед курса рТМС по одному сеансу в неделю, участники продолжали вести ежедневные дневники курения. Были собраны образцы мочи, отслеживались нежелательные явления, и при каждом посещении проводились TCQ и FTND. Участники, воздержавшиеся от употребления во время последнего посещения (неделя 6), приглашались для долгосрочного наблюдения с дополнительным посещением через 4 мес после «льготного периода» (неделя 18). Воздержание определялось как сообщение об отказе от курения (ноль сигарет в день), подтвержденное уровнем котинина в моче ниже 200 нг/мл<sup>25,26</sup>.

В течение длительного периода наблюдения субъекты продолжали вести ежедневные дневники курения. На 18-й неделе были собраны образцы мочи, отслежены нежелательные явления и проведены TCQ и FTND.

Для оценки абстинентного синдрома и когнитивных функций в начале исследования, на 6 и 18-й неделях использовались Миннесотская шкала отмены никотина (The Minnesota Nicotine Withdrawal Scale, MNWS)<sup>27</sup> (как самооценки, так и отчеты наблюдателей), краткое обследование психического состояния (MMSE)<sup>28</sup> и тест Бушке на селективное запоминание (BSRT)<sup>29</sup>.

Лечение проводилось с использованием стимулятора Magstim Rapid2 TMS (Magstim, Великобритания), оснащенного катушкой H4 (BrainsWay, Израиль). Было показано, что спираль H4 билатерально стимулирует нейрональные пути в латеральной префронтальной коре и островке с интенсивностью выше нейронального порога активации<sup>19,30</sup> (см. Дополнительную информацию).

Для каждого участника интенсивность рТМС устанавливалась с использованием индивидуального порога моторного ответа. Порог моторного ответа был получен путем определения оптимального расположения шлема на голове для активации короткой мышцы, отводящей большой палец кисти справа<sup>19</sup>. Затем шлем симметрично выровняли и сдвигали на 6 см вперед. Для каждого участника была сформирована уникальная магнитная карта, которая при вставке в аппарат ТМС определяла, какая катушка внутри шлема (активная или фиктивная) будет использоваться. Фиктивная катушка (в том же шлеме) вызывала акустические ощущения и ощущения на коже головы, аналогичные тем, которые вызываются активной катушкой, но не генерировала электромагнитное излучение в мозг<sup>4,19</sup>. Интенсивность стимулятора составляла 120% от порога моторного значения. Шестьдесят последовательностей рТМС по 30 импульсов (т.е. всего 1800 импульсов) генерировались с частотой 10 Гц (по 3 с каждая) с 15-секундными интервалами между последовательностями.

Испытуемых проинструктировали воздерживаться от курения как минимум за 2 ч до каждого посещения. Каждому сеансу рТМС предшествовала 5-минутная процедура провокации, когда участники представляли их главный триггер, вызывающий тягу, слушали аудиозапись с инструкциями по обращению с сигаретой и зажигалкой, смотрели изображения курения (см. Дополнительную информацию). Тяга оценивалась трижды: до процедуры провокации, после провокации и после сеанса рТМС (визуальная аналоговая шкала, Visual Analogue Scale, VAS) – соответственно VAS1, VAS2 и VAS3). После каждого сеанса рТМС участникам проводили короткую (~2 мин) мотивационную беседу, основанную на буклете «Очистить воздух» и поддерживающую решение бросить курить<sup>31</sup> (см. Дополнительную информацию).

## Критерии оценки

Первичным критерием результата был 4-недельный непрерывный коэффициент отказа от курения (CQR) до 18-й недели среди участников, по которым оценивалась эффективность лечения в ИТТ-популяции (intent-to-treat, всех участников) (т.е. процент бросивших курить среди всех рандомизированных участников, которые соответствовали критериям отбора и имели хотя бы одно обследование после исходного уровня). Вторичные конечные точки включали CQR до 18-й недели для полного анализа, CQR до 6-й недели, а также изменения в потреблении сигарет и тяге.

Критерии для прекращения участия включали: пропуск трех последовательных сеансов или четырех сеансов суммарно; возникновение серьезного нежелательного явления.

## Статистический анализ

Среднее арифметическое взвешенное значение в показателях воздержания от курения между экспериментальной и контрольной группами нашего пилотного исследования и предыдущих фармакологических исследований различается примерно на 20%<sup>19,32,33,34,35</sup>. Нацеленность на такую межгрупповую разницу и 80% мощности при двустороннем уровне значимости 5%, а также потенциальный отсев 40% привела к необходимости обследования 270 участников.

CQR сравнивали между исследуемыми группами с помощью критерия  $\chi^2$  и моделировали с помощью логистической регрессии. Количество выкуриваемых сигарет и баллы TCQ были представлены в динамике и проанализированы с помощью анализа повторных измерений ковариационной модели. Показатели тяги по VAS были представлены в динамике и проанализированы с помощью анализа повторных измерений.

Для сравнения средних использовался t-критерий для двух выборок или критерий суммы рангов Уилкоксона. Для сравнения пропорций использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, в зависимости от ситуации. Для контроля ошибки I типа использовался иерархический подход в запланированных конечных точках (т.е. анализ в следующей конечной точке в иерархии проводился только в том случае, если результат в предыдущей конечной точке был значимым). Приведены номинальные значения *p*.

Подробное описание статистического анализа приведено в дополнительной информации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследовании приняли участие 262 испытуемых, из которых 123 рандомизированы на активную рТМС, и 139 на фиктивную рТМС. Выборка для определения эффективности лечения (ИТТ-популяция, intent-to-treat – т.е. все больные, включенные в испытание. – Прим. переводчика) включала 234 рандомизированных испытуемых, прошедших по крайней мере одну оценку после исходного уровня. Выборка для полного анализа включала 169 рандомизированных участников, завершивших 3-недельный курс лечения и показателей, относящихся к 4-недельному определению CQR (после «льготного периода») на 6-й неделе. Диаграмма CONSORT представлена в дополнительной информации.

Не было обнаружено статистически значимых различий между исследуемыми группами в отношении исходных демографических или клинических данных, в том числе по шкалам оценки никотиновой зависимости и тяги. Исключение составили баллы от наблюдателей по шкале MNWS (см. Таблицу 1). Участники активной группы курили в среднем 27,1±13,0 года, а участники фиктивной группы – в среднем 26,2±13,7 года. Все участники ранее предприняли как минимум одну неудачную попытку бросить курить различными методами, при этом 68% сделали не менее 3, а 27% сделали более пяти неудачных попыток (см. Таблицу 1).

### Анализ эффективности

CQR был значительно выше в активной группе до 6-й и 18-й недели (Рисунок 2). CQR завершивших до 6-й недели составил 25,3% для активной группы и 6,4% для фиктивной группы ( $\chi^2=11,885$ ,  $p=0,0006$ ). До 18-й недели наблюдались только участники, воздержавшиеся от курения на 6-й неделе. Из них 63% (активная группа) и 50% (фиктивная группа) не курили до 18-й недели ( $\chi^2=8,46$ ,  $p=0,003$ ).

<b>Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, рандомизированных для получения активной или фиктивной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции</b>			
	<b>Активная (N=123)</b>	<b>Фиктивная (N=139)</b>	<b>p</b>
Пол (% женщин)	48,8	47,5	0,834
Возраст (годы, среднее±CO)	45,0±13,0	44,8±13,4	0,946
Количество лет обучения (%)	45,0±13,0	44,8±13,4	0,946
<9	0	1,40	0,074
9 to 12	33,3	23	
>12	66,7	75,5	
<b>Семейное положение (%)</b>			
В браке	23,6	28,8	0,091
Одинокие	54,5	39,6	
В разводе	17,1	26,6	
Овдовевшие	4,9	5	
Возраст начала курения (годы, среднее±CO)	16,9±4,0	17,4±5,3	0,39
Стаж курения (годы, среднее±CO)	27,1±13,0	26,2±13,7	0,597
Количество сигарет/день (среднее±CO)	18,3±7,7	18,2±7,2	0,874
Желание бросить (от 1 – низкое до 10 – высокое, среднее±CO)	8,8±1,4	9,0±1,3	0,238
<b>Количество попыток бросить (%)</b>			
1	14,3	21,9	0,283
2	10,9	16,1	
3	23,5	18,2	
4	11,8	9,5	
5	12,6	7,3	
>5	26,9	27,0	
<b>Наиболее длительный период воздержания (%)</b>			
1 нед или менее	26,7	26,1	0,728
>1 нед до 1 мес	19,2	13,8	
>1 мес до 6 мес	25,0	26,1	
>6 мес до 1 года	12,5	12,3	
>1 года	16,7	21,7	
<b>Методы, ранее используемые для отказа от курения</b>			
Бупропион	12,4	10,1	0,566
Варениклин	24,0	25,4	0,795
Никотиновый пластырь	33,9	35,5	0,784
Никотиновая жвачка	27,3	26,8	0,934
Никотиновые леденцы	9,1	10,1	0,774
Никотиновый ингалятор для перорального применения	5,8	4,3	0,597
Резкий полный отказ от курения ("Cold turkey")	73,6	76,8	0,544
КПТ* и др., психотерапия	3,3	2,9	1
Гипноз	10,7	5,8	0,146
Другое	21,5	18,1	0,496
Опросник пристрастия к табаку общий балл (среднее±CO)	44,9±15,8	42,7±18,1	0,291
Тест Никотиновой зависимости Фагерстрёма (среднее±CO)	5,5±2,0	5,3±2,0	0,268
Миннесотская шкала отмены никотина, самоопросник (среднее±CO)	7,6±5,4	8,1±6,1	0,45
Миннесотская шкала отмены никотина, отчет наблюдателя (среднее±CO)	0,8±1,4	1,4±1,9	0,005

\*КПТ – когнитивно-поведенческая терапия.

В ИТТ-популяции CQR до 18-й недели составлял 19,4% для активной группы и 8,7% для фиктивной группы ( $\chi^2=5,655$ ,  $p=0,017$ ), в то время как у завершивших лечение он составлял 28,0% и 11,7% соответственно ( $\chi^2=7,219$ ,  $p=0,007$ ).

Количество выкуриваемых сигарет и общий балл ТСQ (показатель тяги) значительно уменьшались в активной группе, по сравнению с фиктивной, каждую неделю после целевой даты отказа, как в ИТТ-популяции, так и в группе для полного анализа. Единственное исключение по баллу ТСQ на 5-й неделе в ИТТ-популяции, где статистическая значимость была только приближена (см. Таблицу 2).

Средняя разница в общем количестве выкуриваемых сигарет от исходного уровня до 6-й недели между активной и фиктивной группами составила: в ИТТ-популяции -79,9 (95% ДИ: от -136,69 до -23,05,  $p=0,0061$ ), в группе для полного анализа -95,5 (95% ДИ: от -159,16 до -31,91,  $p=0,0035$ ). Среднее недельное снижение потребления сигарет было значительно больше в активной группе (скорректированная средняя недельная разница между группами=15,01, 95% ДИ: 2,17–27,85,  $p=0,022$ ).

Среднее недельное снижение общего балла ТСQ также было значительно больше в активной группе (скорректиро-



Таблица 2. Различия (активная vs фиктивная) в количестве выкуриваемых сигарет и изменения по сравнению с исходным уровнем в общем балле опросника пристрастия к табаку (ТСQ) по каждой неделе лечения

Неделя	Количество выкуриваемых сигарет		Изменения после исходного уровня по общему баллу ТСQ	
	скорректированная средняя величина (95% ДИ)	<i>p</i>	скорректированная средняя величина (95% ДИ)	<i>p</i>
<b>ИТТ-популяция</b>				
2	-16,64 (-27,91 до -5,37)	0,004	-3,94 (-8,63 до 0,76)	0,1
3	-19,14 (-31,14 до -7,14)	0,002	-7,17 (-12,16 до -2,18)	0,005
4	-18,02 (-30,22 до -5,82)	0,004	-6,44 (-11,52 до -1,35)	0,013
5	-18,87 (-31,27 до -6,48)	0,003	-4,83 (-9,99 до 0,33)	0,067
6	-16,14 (-28,79 до -3,48)	0,012	-5,56 (-10,70 до -0,42)	0,034
<b>Группа полного анализа</b>				
2	-20,35 (-32,73 до -7,98)	0,001	-5,50 (-10,56 до -0,43)	0,033
3	-19,18 (-31,66 до -6,69)	0,003	-7,69 (-12,78 до -2,61)	0,003
4	-16,56 (-29,08 до -4,05)	0,01	-5,97 (-11,04 до -0,89)	0,021
5	-18,55 (-31,15 до -5,95)	0,004	-5,61 (-10,71 до -0,50)	0,031
6	-15,01 (-27,85 до -2,17)	0,022	-5,71 (-10,81 до -0,62)	0,028

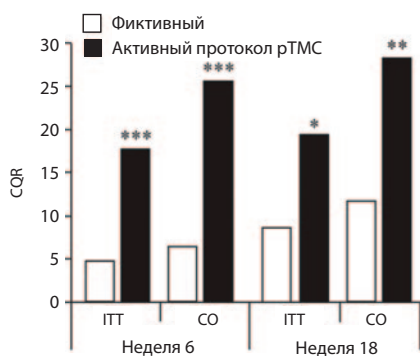


Рис. 2. Четырехнедельный непрерывный коэффициент отказа от курения (CQR) до 6-й и 18-й недели у пациентов, получавших активную или фиктивную ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию. Только участники, воздерживающиеся от курения на 6-й неделе, наблюдались до 18-й недели. ИТТ – популяция (intent-to-treat set), СО – набор для полного анализа. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

ванная средняя недельная разница между группами = 5,71, 95% ДИ: 0,62–10,81,  $p = 0,028$ ). Изменения во всех четырех категориях ТСQ указывают на значительные межгрупповые различия после целевой даты отказа от курения, устойчивые для категорий "ожидание", "компульсивность" и "целеустремленность", но не для категории "эмоциональность" (см. Дополнительную информацию).

Во время первого лечебного визита оценка тяги по VAS после провокации увеличилась в обеих группах (до сеанса рТМС). Однако после рТМС (VAS3 минус VAS2) в активной группе тяга значительно снизилась ( $F_{1253} = 4,85$ ,  $p = 0,028$ ) (Рисунок 3). Следует отметить, что это резкое снижение тяги (VAS3 минус VAS2 во время первого посещения лечения) достоверно предсказывало возможное прекращение курения в активной группе, но не в фиктивной (отношение шансов: активная = 1,57,  $p = 0,004$ ; фиктивная = 0,85,  $p = 0,46$ ). Влияние активной рТМС на тягу также было отмечено при сравнении баллов по шкале VAS1 на второй vs первый день лечения, или во время всех лечебных визитов (Рисунок 4).

Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по показателю FTND (зависимость), по самоотчету или отчету наблюдателей MNWS (синдром отмены) (см. Дополнительную информацию).

## Анализ безопасности и ослепление

Никаких различий между группами не наблюдалось по физиологическим показателям, весу или когнитивным способностям (измеренных с помощью MMSE и BSRT) в любой момент времени (см. Дополнительную информацию). Оценка ослепления (в которой субъектов просили угадать, получали ли они активное или фиктивное лечение) показала, что большинство субъектов в каждой группе не знали, какое лечение они получали, без существенной разницы между группами ( $p = 0,65$ ).

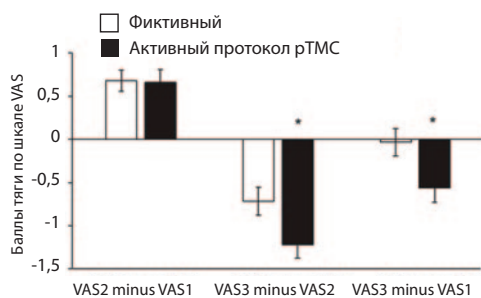
Побочные эффекты были типичны для аналогичных систем рТМС и других устройств ТМС и сопоставимы с побочными эффектами лекарств<sup>21,36,37,38</sup>. Наиболее частым нежелательным явлением была головная боль (24,4 и 18,0% в активной и фиктивной группах соответственно). Различные варианты боли или дискомфорта (дискомфорт в месте воздействия, в челюсти; лицевая боль, мышечная боль/спазм/подергивание, боль в шее) обычно характеризовались как легкие или умеренные и исчезали после лечения. У большинства участников дискомфорт или боль исчезали, как только участники привыкали к лечению.

Несмотря на то, что между активной и фиктивной группами была значительная разница в доле участников, сообщивших о каких-либо нежелательных явлениях (53,7% против 36,0%,  $\chi^2 = 8,274$ ,  $p = 0,004$ ), не было обнаружено межгрупповых различий для конкретных нежелательных явлений, за исключением дискомфорта в месте воздействия (см. Дополнительную информацию).

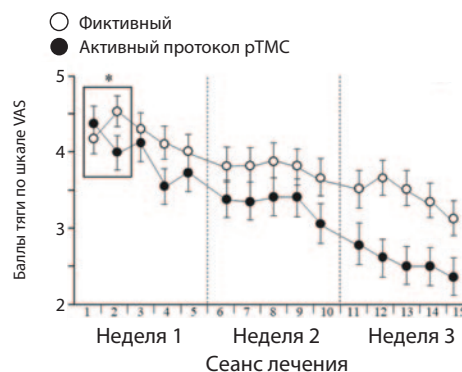
Было сообщено об одном серьезном нежелательном явлении в виде шума в ушах (которое разрешилось), возможно, связанном с лечением. Участие в исследовании испытуемого было прекращено исследователем. Уровень отсева (на 6-й неделе) составил 39% для активной группы и 32% для фиктивной группы без существенной разницы между группами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование является первым крупным многоцентровым РКИ, посвященным изучению безопасности и эффективности стимуляции мозга для лечения зависимости. Мы обнаружили, что 3-недельная ежедневная рТМС в зоне латеральной префронтальной коры и островка с опосредованной предьявлением стимулов тяги, с последующей ежедневной рТМС на протяжении 3 нед, является безопас-



**Рис. 3.** Ранние изменения в оценках тяги по визуальной аналоговой шкале (VAS) после провокации (VAS2 minus VAS1) и после ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (VAS3 minus VAS2) у пациентов, получавших активное или фиктивное лечение на первом сеансе. Общие изменения тяги во время первого сеанса (VAS3 minus VAS1) указывают на то, что тяга в фиктивной группе возвращается к исходному уровню, тогда как в активной группе снижается ( $F_{1,253}=5,00, p=0,026$ ). \* $p<0,05$ .



**Рис. 4.** Ежедневные изменения исходной оценки тяги (VAS1) в течение первых 3 нед лечения у пациентов, получавших активную или фиктивную ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию. ANOVA, сравнивающий оценки VAS1 на второй и первый день лечения (см. Вставку), выявил значительный эффект взаимодействия ( $F_{1,165}=3,70, p=0,025$ ). Повторный анализ ANOVA в течение периода лечения выявил основные эффекты для группы ( $F_{1,159}=4,50, p=0,035$ ) и времени ( $F_{14,2226}=16,79, p<0,0001$ ), а также для взаимодействия группы  $\times$  время ( $F_{14,2226}=1,79, p=0,034$ ), \* $p<0,05$ .

ным и эффективным вмешательством для хронических курильщиков с диагнозом DSM-5 расстройства, связанного с употреблением табака, ранее предпринимавших минимум одну неудачную попытку бросить курить (68% сделали не менее трех попыток). Активное лечение более чем вдвое увеличило процент отказа от курения и значительно снизило тягу к сигаретам и их использованию по сравнению с фиктивным контролем.

Поскольку ранее не существовало медицинских устройств, способствующих отказу от курения, безопасность и эффективность этого лечения можно сравнить только с препаратами, которые одобрены FDA: бупропионом и варениклином<sup>38</sup>. Тем не менее у такого сравнения есть ряд ограничений: в фармакологических исследованиях размеры выборки были больше, а период наблюдения дольше, по сравнению с представленным. С другой стороны, подтверждение отказа от курения в большинстве этих исследований проводилось с использованием теста на уровень окиси углерода в выдыхаемом воздухе, а не анализе мочи на уровень котинина, что доказывало воздержание в течение нескольких часов, а не дней.

Профиль безопасности был не хуже, чем у лекарств для прекращения курения, и аналогичен профилю, наблюдаемому в других многоцентровых испытаниях рТМС. Эффективность была по крайней мере аналогична лекарственным средствам с точки зрения относительного улучшения и размера эффекта (активный vs. фиктивного). Например, в исследованиях бупропиона частота прекращения курения в группах лечения (300 мг/сут) составляла 28% vs 16% с плацебо с 4-й по 7-ю неделю<sup>35</sup> или 44% vs 19% на 7 нед<sup>33</sup>. В другом исследовании<sup>32</sup> бупропион, варениклин и плацебо привели к уровню отказа в 29%, 44% и 18% соответственно в период с 9 по 12 нед. Как уже говорилось, в этих исследованиях не использовался анализ мочи на уровень котинина.

Недавнее крупномасштабное исследование, в котором уровни котинина в моче использовались в качестве объективной меры для подтверждения воздержания (как в настоящем исследовании), показало, что наиболее эффективное вмешательство – медикаментозное в сочетании с денежными стимулами – дает 12,7% устойчивого воздержания в течение 6 мес среди активно вовлеченных и мотивированных участников. Показатель воздержания среди тех, кто получал лекарства для прекращения курения без денежных стимулов, составлял всего 2,9%<sup>9</sup>.

Важной особенностью нашего исследования было сочетание провокации до рТМС и мотивационной беседы после (как в активных, так и в фиктивных группах), однако мы не проверяли их необходимость для терапевтического эффек-

та рТМС. Предыдущие исследования показывают, что активация нейронных сетей зависимости с помощью провокации делает ее более подверженной модуляции, и рТМС может открыть «окно пластичности», потенциально делая поведенческое вмешательство более эффективным<sup>39</sup>.

В нашем исследовании на уровни тяги в обеих группах в равной степени повлияла провокация при первом посещении, но активная рТМС в области латеральной префронтальной коры и островка привела к более резкому снижению показателей тяги по VAS. Степень такого снижения предсказывала вероятное прекращение курения. Возможная интерпретация этого открытия заключается в том, что эффективное вмешательство в активированную нейронную сеть влечения может быть важным элементом в механизме рТМС для лечения зависимости, и что нервная возбудимость индивидуума в этих областях после индукции тяги может повлиять на клинические результаты.

Предполагаемое прямое влияние рТМС на эти области мозга дополнительно подчеркивается приписываемой ролью латеральной префронтальной коры и островка в функциях, измеряемых категориями ТСО. Обе области задействованы в ожидании награждения, положительного исхода (ожидание), намерении курить (целеустремленность) и контроле над курением (компульсивность)<sup>40,41</sup>. В то время как категория эмоциональности больше ограничена островковой корой головного мозга, для которой – из-за ее глубокого расположения – может потребоваться более высокая дозировка рТМС для реализации долгосрочных модификаций<sup>42</sup>. Все эти категории были значительно затронуты активным лечением по сравнению с фиктивным в нашем испытании.

В заключение, это исследование расширяет доказательную базу для использования рТМС в лечении расстройств, связанных с употреблением ПАВ, показывая, что это безопасный и эффективный метод для расстройств, связанных с употреблением табака. Исследование представляет собой первое крупное многоцентровое РКИ по стимуляции мозга для лечения зависимости и привело к первому разрешению FDA на рТМС, как средства для прекращения курения.

Это исследование предполагает, что рТМС напрямую влияет на нейросети, задействованные в формировании тяги, и может быть эффективно при лечении других зависимостей. Клинические преимущества: быстрое начало и незначительные побочные эффекты – перевешивают минимальные риски. Лечение может быть особенно полезным для пациентов с диагнозом расстройства, связанного с упо-

треблением табака по DSM-5, с длительным стажем курения, ранее предпринявших несколько неудачных попыток бросить курить доступными способами.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Это испытание финансировалось неограниченным грантом от Brainsway Ltd. Эта компания не участвовала в анализе данных, который проводился независимым агентством (A. Stein – Regulatory Affairs Consulting and Biostats). A. Zangen и Y. Roth – изобретатели катушек ТМС для глубокой стимуляции имеют финансовую заинтересованность в компании Brainsway Ltd. A. Tendler – главный врач компании Brainsway Ltd. M.S. George является членом Научно-консультативного совета Brainsway (безвозмездно), и его роль в качестве соруководителя исследования не компенсировалась. A. Zangen и M.S. George являются соавторами данной статьи. Авторы хотели бы поблагодарить К. Brady и К. Hartwell за помощь в первоначальном дизайне исследования и обучение исследователей методам провокации симптомов и мотивационным разговорам. Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте <https://itonline.co.il/data/>.

## Библиография

- Ziemann U. Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Exp Brain Res* 2017;235:973-84.
- Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:361-70.
- Carmi L, Tendler A, Bystritsky A et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:931-8.
- Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
- Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann NY Acad Sci* 2019;1451:5-28.
- Gowing LR, Ali RL, Allsop S et al. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction* 2015;110:904-19.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013. [Google Scholar]
- Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2018;378:2302-10.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295-303.
- Goodchild M, Nargis N, d'Espaignet ET. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control* 2018;27:58-64.
- Amiaz R, Levy D, Vainiger D et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009;104:653-60.
- Eichhammer P, Johann M, Kharraz A et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64:951-3.
- Levy D, Shabat-Simon M, Shalev U et al. Repeated electrical stimulation of reward-related brain regions affects cocaine but not "natural" reinforcement. *J Neurosci* 2007;27:14179-89.
- Li X, Hartwell KJ, Owens M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry* 2013;73:714-20.
- Wing VC, Bacher I, Wu BS et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;1:264-6.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:RC157.
- Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002;13:2401-5.
- Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014;76:742-9.
- Hauer L, Scarano GI, Brigo F et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: a systematic review. *Psychiatry Res* 2019;281:112562.
- Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:118-40.
- Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:720.
- Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: reliability and validity of a new multifactorial instrument. *Nicotine Tob Res* 2003;5:645-54.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.
- Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers* 2003;8:187-203.
- Schick SF, Blount BC, Jacob P 3rd et al. Biomarkers of exposure to new and emerging tobacco delivery products. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L425-52.
- Hughes JR. Tobacco withdrawal in self-quitTers. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:689-97.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Verb Learning Verb Behav* 1973;12:543-50. [Google Scholar]
- Fiocchi S, Chiaramello E, Luzi L et al. Deep transcranial magnetic stimulation for the addiction treatment: electric field distribution modeling. *IEEE J Electromagn RF Microw Med Biol* 2018;2:242-8. [Google Scholar]
- National Cancer Institute. Clearing the air. <https://www.cancer.gov>.
- Gonzales D, Rennard S, Nides M et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
- Tashkin D, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
- Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N et al. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: coil design and neuroanatomical variability considerations. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;45:73-88.
- Food and Drug Administration. FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings. <https://www.fda.gov>.
- Tendler A, Sisko E, Barnea-Ygael N et al. A method to provoke obsessive compulsive symptoms for basic research and clinical interventions. *Front Psychiatry* 2019;10:814.
- Moran LV, Stoeckel LE, Wang K et al. Nicotine increases activation to anticipatory valence cues in anterior insula and striatum. *Nicotine Tob Res* 2018;20:851-8.
- Janes AC, Nickerson LD, Frederick BD et al. Prefrontal and limbic resting state brain network functional connectivity differs between nicotine-dependent smokers and non-smoking controls. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:252-9.
- Versace F, Engelmann JM, Jackson EF et al. Do brain responses to emotional images and cigarette cues differ? An fMRI study in smokers. *Eur J Neurosci* 2011;34:2054-63.

DOI:10.1002/wps.20905

# Дофамин и глутамат у лиц с высоким риском развития психоза: метаанализ результатов нейровизуализационных исследований *in vivo* и сравнение их вариабельности с контрольной группой

Robert A. McCutcheon<sup>1-4</sup>, Kate Merritt<sup>5</sup>, Oliver D. Howes<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

<sup>2</sup>Psychiatric Imaging Group, MRC London Institute of Medical Sciences, Hammersmith Hospital, London, UK;

<sup>3</sup>Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK;

<sup>4</sup>South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

<sup>5</sup>Division of Psychiatry, Institute of Mental Health, University College London, London, UK

Перевод: Ветрова М.В. (г. Санкт-Петербург)

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

McCutcheon RA, Merritt K, Howes OD. Dopamine and glutamate in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of *in vivo* imaging findings and their variability compared to controls. *World Psychiatry*. 2021;20(3): 405-416. doi: 10.1002/wps.20893

## Резюме

Считается, что нарушения функционирования дофаминергической и глутаматергической систем играют центральную роль в патофизиологии шизофрении. Однако неясно, предшествуют ли данные нарушения началу шизофрении у лиц с высоким клиническим или генетическим риском развития данного расстройства. Мы провели систематический обзор и метаанализ исследований, в которых использовались методы нейровизуализации с целью изучения функционирования дофаминергической и глутаматергической систем у лиц с высоким клиническим или генетическим риском развития психоза. Поиск литературы, опубликованной с 1 января 1960 года по 26 ноября 2020 г., проводился в электронных базах данных EMBASE, PsycINFO и Medline. В качестве критериев включения были выбраны следующие: оценка дофаминергической функции с применением методов молекулярной визуализации пресинаптических окончаний в стриатуме, оценка доступности дофаминовых рецепторов в стриатуме или оценка глутаматергической функции. Метаанализы проводились отдельно для лиц с генетическим высоким риском и клиническим высоким риском. Мы рассчитали стандартизированные разницы средних значений показателей между лицами с высоким риском и контрольной группой, а также изучили, различается ли вариабельность этих показателей между двумя группами. Было выявлено 48 исследований, соответствующих критериям отбора, в которых, в общем, было включено 1288 лиц с высоким риском и 1187 контрольных лиц. У лиц с высоким генетическим риском были выявлены повышенные концентрации глутамата + глутамина (Glx) в таламусе (Hedges'  $g = 0,36$ , 95% ДИ: 0,12; 0,61,  $p = 0,003$ ). Не было выявлено существенных различий между лицами с высоким риском и контрольной группой по показателям, характеризующим пресинаптическую дофаминергическую нейротрансмиссию стриатума, по доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов в стриатуме, по концентрации глутамата или Glx в префронтальной коре, в гиппокампе, или в базальных ганглиях. В метаанализе вариабельности выявлено, что у лиц с высоким генетическим риском наблюдалась сниженная вариабельность доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов в стриатуме по сравнению с контрольной группой (логарифмированный относительный коэффициент вариабельности, ЛКВ = -0,24, 95% ДИ: -0,46; -0,02,  $p = 0,03$ ). По результатам метарегрессионного анализа, проведенного с целью оценки влияния года публикации на величину эффекта, выявлено, что величина различий между лицами из группы высокого риска и контрольной группой в пресинаптической дофаминергической функции со временем уменьшилась (оценка = -0,06, 95% ДИ: -0,11; -0,007,  $p = 0,025$ ). Таким образом, за исключением показателя концентрации глутамата в таламусе, никакие другие нейрхимические показатели существенно не различались между лицами с риском развития психотического расстройства и контрольной группой. Также не было обнаружено доказательств повышенной вариабельности показателей дофамина или глутамата у лиц с высоким риском по сравнению с контрольной группой. Однако значимая гетерогенность исследований не позволяет исключить вероятность существования клинически значимых различий.

**Ключевые слова:** шизофрения, дофаминергическая дисфункция, глутаматергическая дисфункция, клинический высокий риск, генетический высокий риск, глутамат таламуса, пресинаптическая дофаминергическая функция, доступность дофаминовых рецепторов.

Предполагается, что центральным звеном патофизиологического механизма шизофрении являются нарушения дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии<sup>1-4</sup>. С целью изучения функционирования дофаминовой системы *in vivo* применяются однофотонная компьютерная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), а количественное определение уровня глутамата *in vivo* возможно с помощью метода спектроскопии протонного магнитного резонанса (1H-MRS).

Метаанализы имеющихся исследований показали, что при шизофрении наблюдается усиление синтеза и высвобождения дофамина в стриатуме, а наиболее выражена данная особенность в ассоциативной области стриатума<sup>5,6</sup>. В отличие от этого, метаанализы исследований, изучавших доступность дофаминовых D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов, не показали значительных различий между пациентами с шизофренией и контрольной группой, несмотря на вы-

явленную повышенную вариабельность в доступности рецепторов<sup>6-9</sup>.

Метаанализы исследований, изучающих функцию глутаматергической системы, показали, что у лиц с психотическим расстройством повышен уровень глутамата в базальных ганглиях, уровень метаболита глутамата, глутамина, повышен в таламусе, а концентрация глутамата в сочетании с глутамином (Glx) повышена в гиппокампе<sup>1</sup>. Один из последних метаанализов исследований с применением МРТ-аппарата 7-Тесла выявил снижение содержания глутамата в лобной коре головного мозга у пациентов<sup>10</sup>.

Эти данные свидетельствуют о дисфункции дофаминергической и глутаматергической систем при шизофрении, однако неизвестно, предшествуют ли эти нарушения началу расстройства. Для ответа на этот вопрос следует исследовать нейрхимические изменения до начала шизофрении, изучая людей с повышенным риском развития расстройства.

Хорошо изучены субклинические симптомы, предшествующие развитию психоза<sup>11</sup>. Люди с шизотипическим расстройством испытывают субклинические психотические симптомы и подвержены повышенному риску развития психотических расстройств, преимущественно шизофрении, при длительном наблюдении риск составляет 25–48%<sup>12-14</sup>. Применение структурированных клинических оценок также позволило выявить лиц с высоким клиническим риском (КВР) развития психоза, у которых риск перехода в психоз составляет около 20–30% в течение двух лет<sup>15</sup>. Для определения соответствия критериям КВР, у человека должны быть один или несколько из следующих признаков на пороговом уровне или выше: шизотипическое расстройство в сочетании с недавно возникшими функциональными нарушениями, и/или кратковременные интермиттирующие психотические симптомы, и/или невыраженные психотические симптомы<sup>16</sup>.

Помимо изучения лиц с повышенным клиническим риском, были проведены исследования по количественной оценке нейрохимического функционирования у лиц с высоким генетическим риском (ГВР) развития шизофрении. В этих исследованиях изучались либо родственники лиц с шизофренией без психотических расстройств, либо лица с определенными вариантами числа копий, такими как делеция числа копий 1,5–5 мегабаз [прим. – единица измерения длины молекулы ДНК, равная миллиону пар оснований] в хромосоме 22q11.2, которая связана с риском развития психотического расстройства ~45% в течение жизни и риском развития шизофрении ~35% в течение жизни<sup>17,18</sup>.

Существуют некоторые доказательства того, что нейрохимическая дисфункция может присутствовать преимущественно в подгруппе лиц с высоким риском, у которых в дальнейшем развивается психотическое расстройство<sup>19,20</sup>. Если нейрохимические изменения происходят только в подгруппе лиц с высоким риском, это, вероятно, приведет к повышенной вариабельности рассматриваемого параметра в группе высокого риска<sup>21</sup>. Новые методы проведения метаанализа в настоящее время позволяют количественно оценить вариабельность между исследованиями<sup>22-24</sup>. Таким образом, представляется возможным метааналитически проверить гипотезу о большей вариабельности показателей функции дофамин- и глутаматергической систем у лиц с высоким риском по сравнению с контрольной группой.

В ряде исследований с применением ИН-МРС, ПЭТ и ОФЭКТ изучалось функционирование дофамин- и глутаматергической систем в группах КВР и ГВР<sup>25-28</sup>, однако, насколько нам известно, не было проведено метаанализа результатов исследований дофамина, а предыдущий метаанализ результатов исследований глутамата<sup>29</sup> уже устарел, поскольку после его проведения было опубликовано 6 новых исследований<sup>30-35</sup>, увеличивающих объем выборки на 574 испытуемых. Кроме того, вариабельность никогда не изучалась ни в исследованиях дофамина, ни в исследованиях глутамата.

В настоящей работе мы провели метаанализ нейровизуализационных исследований дофаминовой и глутаматной систем у лиц с высоким клиническим или генетическим риском развития психоза, чтобы дать наилучшую оценку величины и изменчивости групповых различий в разных выборках и условиях.

## МЕТОДЫ

### Стратегии поиска и отбор исследований

Поиск литературы, опубликованной с 1 января 1960 г. по 26 ноября 2020 г., проводился в электронных базах данных EMBASE, PsycINFO и Medline. Для поиска в названиях и резюме публикаций использовались определенные слова

("шизофрения" ИЛИ "психоз" ИЛИ "шизофреноформный" ИЛИ "продром\*" ИЛИ "риск развития психического расстройства" ИЛИ "высокий риск" ИЛИ "22q" ИЛИ "16p" ИЛИ "вкфс" ИЛИ "велокардиофациальный") И ("позитронно-эмиссионная томография" ИЛИ "ПЭТ" ИЛИ "однофотонная эмиссионная томография" ИЛИ "ОФЭТ" ИЛИ "однофотонная эмиссионная компьютерная томография" ИЛИ "ОФЭКТ" ИЛИ "МРС" ИЛИ "спектроскопия") И ("дофамин" ИЛИ "глутамат").

Были включены исследования, проведенные среди: а) субъектов, психическое состояние которых расценивалось как наличие риска развития психотического расстройства по критериям, установленным исследованием, которое измерялось с помощью структурированного инструмента оценки (Всесторонняя оценка психического состояния для определения риска<sup>36</sup> или Структурированное интервью по продромальным симптомам<sup>37</sup>); б) субъектов с диагнозом шизотипическое расстройство личности/шизотипическое расстройство, в соответствии с критериями DSM (англ. – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders; прим. – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, используемое в США) или МКБ; и с) лиц с повышенным генетическим риском развития шизофрении, но без психотического расстройства (например, родственники лиц с шизофренией или лица без психотического расстройства с диагнозом синдрома делеции 22q11.2 или синдрома дупликации 16p11.2). В данных исследованиях также должны были оценивать один или несколько визуализационных показателей пресинаптической дофаминергической функции стриатума, доступности стриатумных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов, концентрации глутамата или Glx в группах пациентов и контроля. Как и в предыдущих метаанализах<sup>5,6</sup>, исследования пресинаптической дофаминовой функции в стриатуме включали исследования способности синтеза дофамина, способности высвобождения дофамина и уровня дофамина в синапсе. Кроме того, исследования должны были предоставить данные, позволяющие оценить стандартизированные различия средних значений между группами пациентов и контроля по соответствующему параметру.

Мы исключили данные о лицах с коморбидным наркологическим расстройством, поскольку это может оказывать значительное влияние на дофаминовую систему<sup>38-40</sup>.

### Отбор данных

В качестве основного интересующего показателя был выбран параметр визуализации, который измерялся в исследуемой группе пациентов и контрольной группе. Кроме того, в ходе анализа статей собиралась информация о первом авторе, годе проведения исследования, количестве участников, возрасте участников, половой принадлежности участников, антипсихотическом лечении, развитии психоза в ходе клинического наблюдения, и выраженности симптомов.

Если показатели дофаминергической системы не были представлены для всего стриатума, но имелись данные по хвостатому ядру и скорлупы, значения для всего стриатума были рассчитаны как взвешенные значения с учетом объемов данных структур, в соответствии с данными, представленными в структурно-анатомическом атласе стриатума Oxford-GSK-Imanova (43% и 57% соответственно). Если были представлены данные по вентральному стриатуму, то для получения суммарного результата по всему стриатуму использовались следующие весовые коэффициенты: 36% для хвостатого ядра, 48% для скорлупы и 16% для вентрального стриатума<sup>41</sup>. Если сообщалось только о функциональных показателях систем, то для получения суммарного результата для всего стриатума использовались следующие

весовые коэффициенты, основанные на шаблонах, использованных в предыдущих исследованиях изображений<sup>25,42</sup>: 12,1% для лимбического стриатума, 61,9% для ассоциативного стриатума и 26,0% для сенсомоторного стриатума.

## Анализ данных

Для метаанализа разниц средних оценивались стандартные размеры эффекта (Hedges'g) для отдельных исследований. Относительная вариабельность показателей визуализации у лиц с высоким риском по сравнению с контрольной группой может быть определена с помощью коэффициента вариабельности (КВ; *англ.* – VR), где  $\ln$  – натуральный логарифм;  $\hat{\sigma}_h$  и  $\hat{\sigma}_c$  несмещенные оценки популяционного стандартного отклонения для групп высокого риска и контроля;  $S_h$  и  $S_c$  указанные стандартные отклонения, а  $n_h$  и  $n_c$  – размер выборки.

$$VR = \ln \left( \frac{\hat{\sigma}_h}{\hat{\sigma}_c} \right) = \ln \left( \frac{S_h}{S_c} \right) + \frac{1}{2(n_h - 1)} - \frac{1}{2(n_c - 1)}$$

В биологических системах, однако, дисперсия часто зависит от среднего значения<sup>22,23</sup>, поэтому мы использовали логарифмический коэффициент вариации (ЛКВ; *англ.* – CVR) в качестве основного показателя в данном анализе, где  $x_h$  и  $x_c$  – средние значения интенсивности симптомов в группах высокого риска и контроля.

$$CVR = \ln \left( \frac{\hat{\sigma}_h / \bar{x}_h}{\hat{\sigma}_c / \bar{x}_c} \right) = \ln \left( \frac{S_h / \bar{x}_h}{S_c / \bar{x}_c} \right) + \frac{1}{2(n_h - 1)} - \frac{1}{2(n_c - 1)}$$

Все статистические анализы проводились с использованием пакета 'metafor' (версия 2.0.0) на языке статистического программирования R (версия 3.3.1). Метаанализы были проведены отдельно для лиц с ГВР и КВР. Для исследований дофамина проводился сравнительный анализ различий между исследованиями пресинаптической дофаминергической функции и доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов. Исследования глутамата анализировались отдельно в зависимости от изучаемого региона, так и в зависимости от того, оценивали ли в исследованиях глутамат или Glx. Метаанализ проводился только при наличии не менее трех исследований, соответствующих критериям включения. Тест Эггера, воронкообразные графики и коррекция данных с применением метода обрезки и заполнения (*англ.* – "trim and fill") использовались для проверки предвзятости публикаций (прим. – систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования и отсутствием публикаций с негативными результатами), а для количественной оценки гетерогенности исследований оценивался показатель I<sup>2</sup>.

В обоих вариантах метаанализа, оценивающих стандартизированные различия средних и ЛКВ, размеры эффектов отдельных исследований были введены в метааналитическую модель случайных эффектов с использованием ограниченной оценки максимального правдоподобия.

Временной период риска у людей с шизотипическим расстройством более длительный по сравнению с людьми, соответствующими критериям риска возникновения любых психических расстройств. В связи с этим был проведен анализ чувствительности для определения изменений полученных результатов при исключении исследований шизотипического расстройства.

Был проведен метарегрессионный анализ для изучения потенциальных ассоциативных связей величины эффекта исследования с возрастными и половыми характеристика-

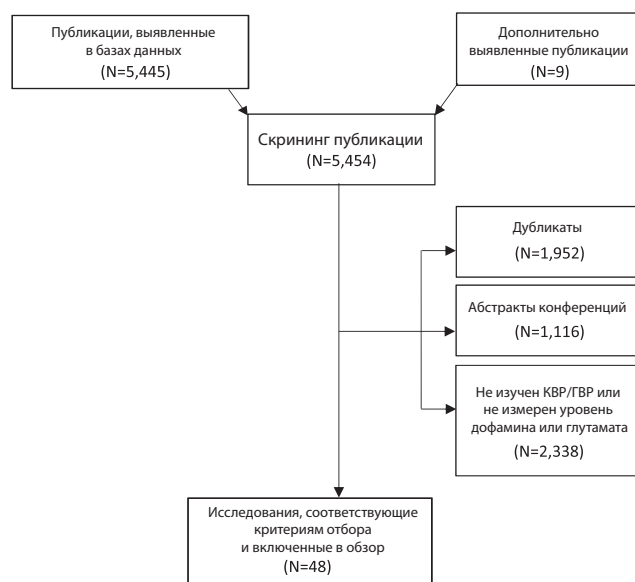


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA. КВР – клинический высокий риск, ГВР – генетический высокий риск.

ми выборок и годом публикации. Эти анализы проводились во всех случаях, когда имелось не менее пяти подходящих исследований.

Для всех анализов использовался уровень значимости  $p < 0,05$  (двусторонний тест).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было выявлено 5454 статьи. Сорок восемь из них отвечали критериям включения и содержали данные о 1288 лицах высокого риска и 1187 лицах контрольных групп (Рисунок 1). Средний возраст участников исследования составил 26,5 лет, 52,6% участников были мужчинами.

### Стриатальная пресинаптическая дофаминергическая функция у лиц с высоким клиническим риском

Восемь исследований лиц с КВР соответствовали критериям включения<sup>18,42-48</sup> (см. Таблицу 1). Эти исследования включали в общей сложности 188 человек с КВР и 151 человек в контрольной группе. Обе группы существенно не различались по пресинаптической дофаминергической функции стриатума (Hedges'g=0,28, 95% ДИ: -0,03 до 0,59,  $p=0,07$ ) (см. Рисунок 2). Значение I<sup>2</sup> составило 46%, что указывает на умеренную несогласованность между исследованиями. Ни тест Эггера ( $p=0,75$ ), ни анализ методом обрезки и заполнения не выявили систематическую ошибку предвзятости публикации.

Был проведен анализ чувствительности, исключаящий два исследования шизотипического расстройства, который дал аналогичные результаты (Hedges'g=0,25, 95% ДИ: от -0,10 до 0,60,  $p=0,17$ ). Шесть исследований, представляющие результаты о разных функциональных подсистемах, были проанализированы отдельно, однако не было получено доказательств различий в стриатальной пресинаптической дофаминергической функции для любой из подсистем (ассоциативная:  $g=0,20$ ,  $p=0,20$ ; сенсомоторная:  $g=0,20$ ,  $p=0,12$ ; лимбическая:  $g=0,21$ ,  $p=0,26$ ).

Метаанализ вариабельности не выявил различий в вариабельности данных у лиц с КВР по сравнению с контрольной группой (КВ=0,13, 95% ДИ: от -0,01 до 0,27,  $p=0,06$ ) (см. Рисунок 3).

**Таблица 1. Исследования, изучающие дофаминергическую функцию в стриатуме у лиц с клиническим или генетическим высоким риском развития психоза**

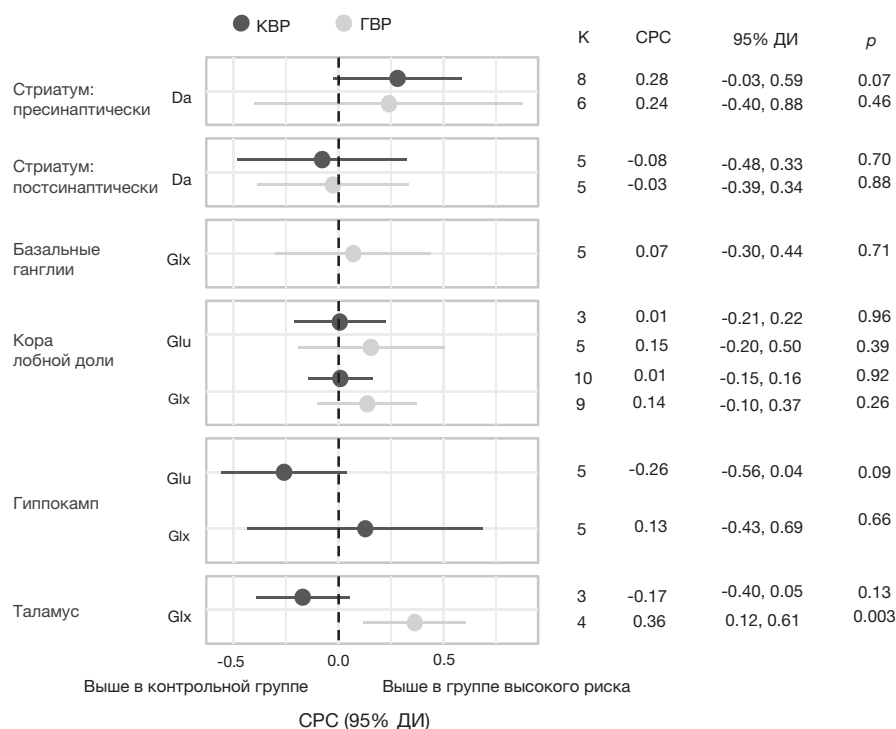
Исследование	Пробанды				Контроль		ПЭТ трейсеры (радиолиганды)	
	N	Возраст (годы, среднее)	Группа риска	Антипсихотические препараты	N	Возраст (годы, среднее)		
Пресинаптическая дофаминергическая функция	Huttunen и соавт. <sup>49</sup>	17	34,1	РПСР	Не получали терапию	17	33,0	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Brunelin и соавт. <sup>28</sup>	8	28,5	РПСР	Не получали терапию	10	27,7	<sup>11</sup> C-раклоприд + метаболический стресс
	Shotbolt и соавт. <sup>27</sup>	7	43,0	1 МЗ, 6 ДЗ	Не получали терапию	20	39,0	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Kasanova и соавт. <sup>50</sup>	16	42,4	РПСР	Не получали терапию	16	38,1	<sup>18</sup> F-фаллиприд + тест с наградой
	van Duin и соавт. <sup>51</sup>	12	33,1	22q	Не получали терапию	16	38,1	<sup>18</sup> F-фаллиприд + тест с наградой
	Rogdaki и соавт. <sup>52</sup>	21	26,1	22q	Не получали терапию	26	26,1	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Abi-Dargham и соавт. <sup>43</sup>	13	36,0	ШТР	Не получали терапию ≥21 дней	13	34,0	[ <sup>123</sup> I] ЙБЗМ + ДАМФ
	Howes и соавт. <sup>18</sup>	30	24,2	КВР	Не получали терапию	29	25,6	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Egerton и соавт. <sup>44</sup>	26	22,7	КВР	24 не получали терапию в настоящий момент/никогда, 2 получали терапию	20	24,5	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Bloemen и соавт. <sup>45</sup>	14	22,0	КВР	Не получали терапию в данный момент и прием терапии менее 1 нед в течение жизни	15	22,2	[ <sup>123</sup> I]ЙБЗМ + АМПИ
	Tseng и соавт. <sup>46</sup>	24	23,6	КВР	Не получали терапию	25	25,1	[ <sup>11</sup> C]-(+)-PHNO + МВСТ
	Howes и соавт. <sup>42</sup>	51	23,0	КВР	Не получали терапию	19	25,1	<sup>18</sup> F-ДОФА
	Girgis и соавт. <sup>47</sup>	14	22,4	КВР	Не получали терапию в данный момент	14	22,7	[ <sup>11</sup> C]-(+)-PHNO + ДАМФ
	Thompson и соавт. <sup>48</sup>	16	37,4	ШТР	Не получали терапию	16	37,0	<sup>11</sup> C-раклоприд + ДАМФ
Доступность D <sub>2</sub> /D <sub>2R</sub> -рецепторов	Hirvonen и соавт. <sup>54</sup>	11	50,2	6 МЗ, 5 ДЗ	Не получали терапию	13	51,5	<sup>11</sup> C-раклоприд
	Lee и соавт. <sup>55</sup>	11	25,1	2 МЗ, 9 РПСР	Не получали терапию	11	25,5	<sup>11</sup> C-раклоприд
	Brunelin и соавт. <sup>28</sup>	8	27,7	РПСР	Не получали терапию	10	28,5	<sup>11</sup> C-раклоприд
	van Duin и соавт. <sup>51</sup>	12	33,1	22q	Не получали терапию	16	38,1	<sup>18</sup> F-фаллиприд
	Vingerhoets и соавт. <sup>53</sup>	15	28,2	22q	Не получали терапию	11	26,6	[ <sup>123</sup> I]ЙБЗМ
	Abi-Dargham и соавт. <sup>43</sup>	13	36,0	ШТР	Не получали терапию ≥21 дней	13	34,0	[ <sup>123</sup> I]ЙБЗМ
	Tseng и соавт. <sup>46</sup>	24	23,6	КВР	Не получали терапию	25	25,1	[ <sup>11</sup> C]-(+)-PHNO
	Vingerhoets и соавт. <sup>53</sup>	16	23,1	КВР	Не получали терапию	11	26,6	[ <sup>123</sup> I]ЙБЗМ
	Girgis и соавт. <sup>47</sup>	14	22,4	КВР	Не получали терапию в данный момент	14	22,7	[ <sup>11</sup> C]-(+)-PHNO
	Thompson и соавт. <sup>48</sup>	16	37,4	ШТР	Не получали терапию	16	37,0	<sup>11</sup> C-раклоприд

КВР – клинический высокий риск, РПСР – родственники первой степени родства, МЗ – монозиготные близнецы, ДЗ – дизиготные близнецы, 22q – синдром делеции хромосомы 22q11, ШТР – шизофеническое расстройство, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ДАМФ – декстроамфетамин, АМПИ – альфа-метил-паратирозинное вещество, МВСТ – Монреальский визуализационный стресс-тест, ЙБЗМ – I-(S)-2-гидрокси-3-йодо-6-метокси-N-[1-этил-2-пирролидинил]-метилбензамид

**Стриатальная пресинаптическая дофаминергическая функция у лиц с высоким генетическим риском**

В 6 исследованиях сообщалось о результатах у лиц с повышенным генетическим риском развития шизофрении, в

четырёх из них изучались родственники лиц с шизофренией<sup>27,28,49,50</sup>, а в двух – лица с синдромом делеции хромосомы 22q11<sup>51,52</sup> (см. Таблицу 1). В этих исследованиях были представлены данные по 81 человеку с ГВР и 105 участниками контрольной группы. Между двумя группами не было обнаружено существенной разницы в стриатальной пресинапти-



**Рисунок 2.** Форест-диаграммы, отображающие сводные результаты исследований, в которых изучались стандартизированные различия средних значений показателей дофамина и глутамата у лиц с клиническим или генетическим высоким риском развития психоза. CPC – стандартизованная разница средних (Hedges' g), KBP – клинический высокий риск, ГВР – генетический высокий риск, Da – дофамин, Glu – глутамат, Glx – глутамат + глутамин; К – количество исследований.

ческой дофаминергической функции (Hedges'  $g=0,24$ , 95% ДИ: -0,40 до 0,88,  $p=0,46$ ) (см. Рисунок 2). Статистический показатель  $I^2$  составил 77%, что указывает на значительную несогласованность между исследованиями. Тест Эггера оказался значимым ( $p=0,02$ ), тогда как анализ "trim and fill" не выявил потенциально отсутствующих исследований с негативными результатами.

Метаанализ вариабельности не выявил различий в вариабельности данных у лиц с ГВР по сравнению с контрольной группой (ЛКВ=-0,04, 95% ДИ: от -0,25 до 0,17,  $p=0,72$ ) (см. Рисунок 3).

### Доступность стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов у лиц с высоким клиническим риском

В 5 исследованиях<sup>43,46-48,53</sup> изучалась способность стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов у 83 лиц с KBP и 79 контрольных лиц (см. Таблицу 1). Значительных различий между двумя группами не было (Hedges'  $g=-0,08$ , 95% ДИ: -0,48 до 0,33,  $p=0,70$ ) (см. Рисунок 2). Значение  $I^2$  составило 39%, что указывает на умеренную несогласованность между исследованиями. Ни тест Эггера ( $p=0,9$ ), ни анализ "trim and fill" не указывали на предвзятость публикации.

Метаанализ вариабельности не выявил различий в вариабельности данных у лиц с KBP по сравнению с контрольной группой (ЛКВ=0,11, 95% ДИ: от -0,17 до 0,39,  $p=0,43$ ) (см. Рисунок 3).

### Доступность стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов у лиц с высоким генетическим риском

В 5 исследованиях<sup>28,51,53-55</sup> изучалась доступность стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов у 57 человек с ГВР и 61 человека из контрольной группы. Между двумя группами не было выявлено значимых различий (Hedges'  $g=-0,03$ , 95% ДИ: -0,39 до 0,34,  $p=0,88$ ) (см. Рисунок 2). Значение  $I^2$  составило 0%, что указывает на низкую несогласованность между исследованиями. Ни тест Эггера ( $p=0,9$ ), ни анализ "trim and fill" не указывали на предвзятость публикации.

Метаанализ вариабельности показал значительное снижение вариабельности у лиц с ГВР по сравнению с контрольной группой (ЛКВ=-0,24, 95% ДИ: от -0,46 до -0,02,  $p=0,03$ ) (см. Рисунок 3).

### Функция глутаматергической системы у лиц с высоким клиническим риском

В 3 исследованиях<sup>35,56,57</sup> измеряли глутамат (215 человек с KBP, 133 участника контрольной группы), а в 10 исследованиях<sup>33,35,56-63</sup> измеряли Glx (375 человек с KBP, 306 участника контрольной группы) в префронтальной коре (см. Таблицу 2). Ни в одном из этих исследований не было обнаружено существенных различий между лицами с KBP и контрольной группой (глутамат:  $g=0,01$ , 95% ДИ: -0,21 до 0,22,  $p=0,96$ ; Glx:  $g=0,01$ , 95% ДИ: -0,15 до 0,16,  $p=0,92$ ) (см. Рисунок 2). Оба исследования глутамата и Glx показали низкую несогласованность между исследованиями ( $I^2=0%$ ). Ни в одном из исследований не было выявлено признаков предвзятости публикаций, что было проверено с помощью теста Эггера (глутамат:  $p=0,63$ ; Glx:  $p=0,93$ ) и анализа "trim and fill".

Не было выявлено существенных различий в вариабельности показателей глутамата или Glx между лицами с KBP и контрольной группой (глутамат: ЛКВ=0,18, 95% ДИ: -0,12 до 0,48,  $p=0,24$ ; Glx: ЛКВ=0,08, 95% ДИ: -0,05 до 0,20,  $p=0,23$ ) (см. Рисунок 3).

В 5 исследованиях<sup>30,64-67</sup> измерялся глутамат (177 человек с KBP, 141 участника контрольной группы), а в 5 исследованиях<sup>30,34,64,67,68</sup> измерялся Glx (240 человек с KBP, 126 участников контрольной группы) в гиппокампе (см. Таблицу 2). Ни в одном из исследований не было обнаружено существенных различий между лицами с KBP и контрольной группой (глутамат:  $g=-0,26$ , 95% ДИ: от -0,56 до 0,04,  $p=0,09$ ; Glx:  $g=0,13$ , 95% ДИ: от -0,43 до 0,69,  $p=0,66$ ) (см. Рисунок 2). Несогласованность между исследованиями была ниже в исследованиях глутамата ( $I_2=36%$ ) по сравнению с исследованиями Glx ( $I_2=83%$ ). Ни в одном из исследований не было выявлено признаков предвзятости публи-



**Таблица 2. Исследования, изучающие глутаматергическую функцию у лиц с клиническим или генетическим высоким риском развития психоза**

Исследование	Пробанды				Контроль		Измеряемое вещество	
	N	Возраст (годы, среднее)	Группа риска	Антипсихотические препараты (АП)	N	Возраст (годы, среднее)		
Префронтальная кора	Byun и соавт. <sup>58</sup>	20	21,8	КВР	N=8 получали низкие дозы АП	20	22,0	Glx
	Natsubori и соавт. <sup>59</sup>	24	21,7	КВР	N=10 получали АП	26	22,3	Glx
	Egerton и соавт. <sup>56</sup>	75	23,3	КВР	N=3 получали АП	55	24,6	Glu, Glx
	de la Fuente-Sandoval и соавт. <sup>60</sup>	23	21,4	КВР	Не получали терапию	24	20,7	Glx
	Liemburg и соавт. <sup>61</sup>	16	23,0	КВР	Не получали терапию	36	27,1	Glx
	Wang и соавт. <sup>62</sup>	21	21,1	КВР	Не получали терапию	23	22,5	Glx
	Menschikov и соавт. <sup>33</sup>	21	20,2	КВР	NS	26	20,2	Glx
	Modinos и соавт. <sup>57</sup>	21	23,7	КВР	Не получали терапию	20	22,2	Glu, Glx
	Da Silva и соавт. <sup>63</sup>	35	21,3	КВР	Не получали терапию	18	20,6	Glx
	Wenneberg и соавт. <sup>35</sup>	119	23,9	КВР	N=57 никогда не получали АП, N=44 не получали АП в ходе исследования	58	25,3	Glu, Glx
	Block и соавт. <sup>74</sup>	35	49,2	РПСП, РВСП	Не получали терапию	19	40,2	Glx
	Tibbo и соавт. <sup>70</sup>	20	16,4	РПСП	Не получали терапию	22	16,7	Glu, Glx
	Purdon и соавт. <sup>71</sup>	15	46,3	РПСП	Не получали терапию	14	43,5	Glu, Glx
	Yoo и соавт. <sup>75</sup>	22	22,6	РПСП	Не получали терапию	22	23,1	Glx
	Lutkenhoff и соавт. <sup>72</sup>	12	49,5	РПСП	Не получали терапию	21	55,7	Glu
	Da Silva и соавт. <sup>76</sup>	7	28,5	22q	Не получали терапию	23	31,2	Glx
	Capizzano и соавт. <sup>77</sup>	24	19,5	РПСП, РВСП	Не получали терапию	20	20,2	Glx
	Tandon и соавт. <sup>78</sup>	23	15,9	РПСП	Не получали терапию	24	15,6	Glx
Rogdaki и соавт. <sup>31</sup>	20	28,6	22q	N=2 получали АП	30	27,6	Glx	
Vingerhoets и соавт. <sup>73</sup>	17	30,7	22q	Не получали терапию	20	34,2	Glu	
Legind и соавт. <sup>32</sup>	44	42,2	РПСП	NS	85	41,2	Glu, Glx	
Гипокамп	Stone и соавт. <sup>64</sup>	24	25,0	КВР	N=6 получали АП	27	25,0	Glu, Glx
	Bloemen и соавт. <sup>65</sup>	11	21,3	КВР	NS	11	22,2	Glu
	Nenadic и соавт. <sup>66</sup>	31	23,7	КВР	Не получали терапию	42	23,8	Glu
	Shakory и соавт. <sup>67</sup>	25	22,2	КВР	N=6 получали низкие дозы АП	31	21,0	Glu, Glx
	Bossong и соавт. <sup>30</sup>	86	24,7	КВР	N=10 получали АП, N=4 ранее получали АП	30	22,4	Glu, Glx
	Wood и соавт. <sup>68</sup>	61	19,2	КВР	Не получали терапию	25	21,1	Glx
	Provenzano и соавт. <sup>34</sup>	44	21,2	КВР	NS	13	23,3	Glx
	Lutkenhoff и соавт. <sup>72</sup>	12	49,5	РПСП	Не получали терапию	21	57,3	Glu
	Da Silva и соавт. <sup>76</sup>	7	28,5	22q	Не получали терапию	16	31,2	Glu, Glx
	Capizzano и соавт. <sup>77</sup>	35	19,4	РПСП, РВСП	Не получали терапию	24	20,2	Glx
Rogdaki и соавт. <sup>31</sup>	23	28,6	22q	N=2 получали АП	17	27,6	Glx	
Базальные ганглии	de la Fuente-Sandoval и соавт. <sup>69</sup>	18	19,6	КВР	Не получали терапию	40	21,8	Glu, Glx
	de la Fuente-Sandoval и соавт. <sup>60</sup>	23	21,4	КВР	Не получали терапию	24	20,7	Glx
	Block и соавт. <sup>74</sup>	35	49,2	РПСП, РВСП	Не получали терапию	19	40,2	Glx
	Keshavan и соавт. <sup>79</sup>	40	15,6	РПСП	Не получали терапию	48	15,6	Glx
	Tandon и соавт. <sup>78</sup>	23	15,9	РПСП	Не получали терапию	24	15,6	Glx
	Thakkar и соавт. <sup>80</sup>	23	31,2	РПСП	Не получали терапию	24	33,9	Glx
	Rogdaki и соавт. <sup>31</sup>	17	28,6	22q	N=2 получали АП	30	27,6	Glx
	Vingerhoets и соавт. <sup>73</sup>	20	30,7	22q	Не получали терапию	16	34,2	Glu

каций, что было показано с помощью теста Эггера (глутамат:  $p=0,10$ ; Glx:  $p=0,78$ ) или анализа "trim and fill".

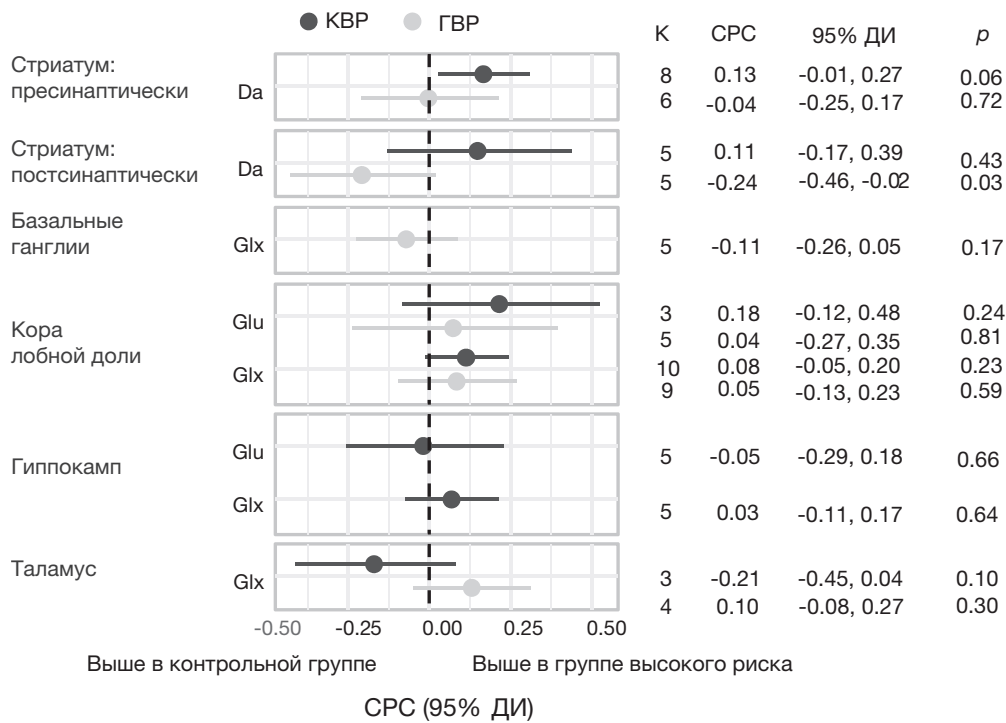
Ни в одном из исследований не было выявлено существенных различий в вариабельности между лицами с КВР и контрольной группой (глутамат: ЛКВ=-0,05, 95% ДИ: от -0,29 до 0,18,  $p=0,66$ ; Glx: ЛКВ=0,03, 95% ДИ: от -0,11 до 0,17,  $p=0,64$ ) (см. Рисунок 3).

В 3 исследованиях<sup>35,56,58</sup> Glx измеряли в таламусе (200 человек с КВР, 130 участников контрольной группы). Не было обнаружено значимых различий между двумя группами (Hedges'  $g=-0,17$ , 95% ДИ: -0,40 до 0,05,  $p=0,13$ ) (см. Рисунок 2). Несоответствие между исследованиями было низким ( $I^2=0\%$ ), и не было выявлено доказательств предвзятости публикаций (тест Эггера:  $p=0,85$ ).

**Таблица 2. Исследования, изучающие глутаматергическую функцию у лиц с клиническим или генетическим высоким риском развития психоза.**

Исследование	Пробанды				Контроль		Измеряемое вещество	
	N	Возраст (годы, среднее)	Группа риска	Антипсихотические препараты (АП)	N	Возраст (годы, среднее)		
Таламус	Вууп и соавт. <sup>58</sup>	20	21,8	КВР	N=8 получали низкие дозы АП	20	22,0	Glx
	Egerton и соавт. <sup>56</sup>	75	23,3	КВР	N=3 получали АП	55	24,6	Glu, Glx
	Wenneberg и соавт. <sup>35</sup>	105	23,9	КВР	N=57 никогда не получали терапию, N=44 не получали терапию в ходе исследования	55	25,3	Glu, Glx
	Tandon и соавт. <sup>78</sup>	23	15,9	РПСР	Не получали терапию	24	15,6	Glx
	Legind и соавт. <sup>32</sup>	48	42,2	РПСР	Не получали терапию	88	41,2	Glu, Glx
	Yoo и соавт. <sup>75</sup>	22	22,6	РПСР	Не получали терапию	22	23,1	Glx
	Rogdaki и соавт. <sup>31</sup>	20	28,6	22q	N=2 получали АП	29	27,6	Glx

КВР – клинический высокий риск, РПСР – родственники первой степени родства, РВРСР – родственники второй степени родства, 22q – синдром делеции хромосомы 22q11, NS – не указано, Glu – глутамат, Glx – глутамат + глутамин.



**Рисунок 3. Форест-диаграммы, отображающие сводные результаты исследований, изучавших различия в вариабельности показателей дофамина и глутамата у лиц с клиническим или генетическим высоким риском развития психоза.** ЛКВ – коэффициент вариации, КВР – клинический высокий риск, ГВР – генетический высокий риск, Da – дофамин, Glu – глутамат, Glx – глутамат + глутамин, К – количество исследований.

Не было выявлено доказательств различий в вариабельности по основному показателю (ЛКВ=-0,21, 95% ДИ: от -0,45 до 0,04,  $p=0,10$ ) между лицами с КВР и контрольной группой (см. Рисунок 3). Однако коэффициент вариабельности (КВ) был снижен у лиц с КВР по сравнению с контрольной группой (КВ=-0,23, 95% ДИ: от -0,45 до -0,01,  $p=0,04$ ).

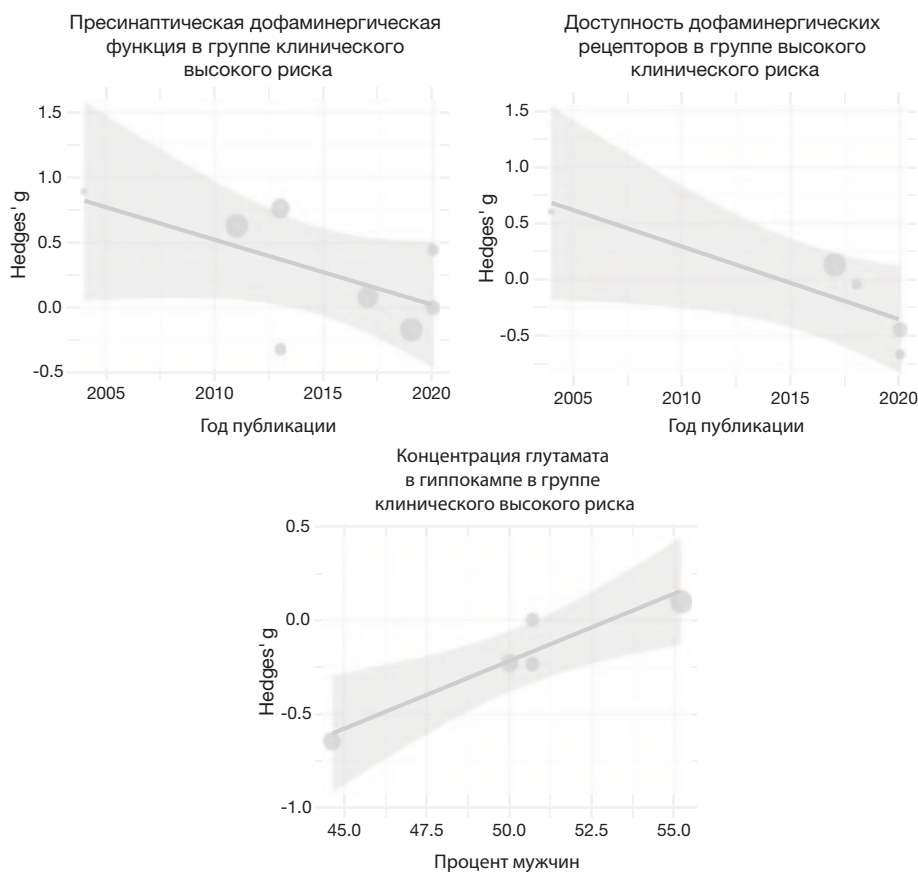
**Функция глутаматергической системы у лиц с высоким генетическим риском**

В 5 исследованиях<sup>32,70-73</sup> измеряли глутамат (96 человек с ГВР, 105 участников контрольной группы) и в девяти исследованиях<sup>31,32,70,71,74-78</sup> измеряли Glx (210 человек с ГВР, 259 участников контрольной группы) в префронтальной коре (см. Таблицу 2). Ни в одном из исследований не было

обнаружено существенных различий между лицами с ГВР и контрольной группой (глутамат:  $g=0,15$ , 95% ДИ: -0,20 до 0,50,  $p=0,39$ ; Glx:  $g=0,14$ , 95% ДИ: -0,10 до 0,37,  $p=0,26$ ) (см. Рисунок 2). Выявлен одинаковый уровень несогласованности между исследованиями глутамата и Glx (глутамат:  $I^2=43%$ ; Glx:  $I^2=34%$ ). Ни в одном из исследований не было обнаружено признаков предвзятости публикации, что было подтверждено с помощью теста Эггера (глутамат:  $p=0,40$ ; Glx:  $p=0,71$ ) и анализа "trim and fill".

Не было выявлено существенных различий в вариабельности данных по показателям глутамата или Glx между лицами с ГВР и контролем (глутамат: ЛКВ=0,04, 95% ДИ: -0,27 до -0,35,  $p=0,81$ ; Glx: ЛКВ=0,05, 95% ДИ: -0,13 до 0,23,  $p=0,59$ ) (см. Рисунок 3).

В 4 исследованиях<sup>31,32,75,78</sup> Glx измерялся в таламусе у 113 человек с ГВР и 163 контрольных лиц (см. Таблицу 2).



**Рисунок 4.** Результаты метарегрессионного анализа: стандартизированные различия средних в зависимости от характеристик исследований

Исследований, посвященных только изучению глутамата, недостаточно для проведения метаанализа. Концентрация Glx была значимо выше у лиц с ГВР по сравнению с контрольной группой (Hedges'  $g = 0,36$ , 95% ДИ: 0,12 до 0,61,  $p = 0,003$ ) (см. Рисунок 2). Значение  $I^2$  составило 0%, что говорит о низкой несогласованности между исследованиями. Тест Эггера ( $p = 0,9$ ) и анализ "trim and fill" не выявили предвзятости публикаций.

Не было выявлено доказательств различий в вариабельности данных (ЛКВ=0,10, 95% ДИ: -0,08 до 0,27,  $p = 0,30$ ) (см. Рисунок 3).

В пяти исследованиях<sup>31,74,78-80</sup> Glx измеряли в базальных ганглиях у 138 человек с ГВР и 145 человек из контрольной группы (см. Таблицу 2). Исследований, посвященных только изучению глутамата, недостаточно для проведения метаанализа. Не было обнаружено существенной разницы в концентрации Glx между лицами с ГВР и контрольной группой (Hedges'  $g = 0,07$ , 95% ДИ: -0,30 до 0,44,  $p = 0,71$ ) (см. Рисунок 2). Значение  $I^2$  составило 55%, что указывает на умеренную несогласованность между исследованиями. Ни тест Эггера ( $p = 0,93$ ), ни анализ "trim and fill" не указывали на возможность предвзятости публикации.

Не было выявлено доказательств различий в вариабельности данных (ЛКВ=-0,11, 95% ДИ: -0,26 до 0,05,  $p = 0,17$ ) (см. Рисунок 3).

## Метарегрессии

В исследованиях, опубликованных ранее, выявлены более выраженные различия в стриатальной пресинаптической дофаминергической функции и в доступности  $D_2/D_3$ -рецепторов между группой пациентов с КВР и контрольной группой (пресинаптическая дофаминергическая функция: показатель оценки = -0,06, 95% ДИ: -0,11 до -0,007,  $p = 0,025$ ;

доступность  $D_2/D_3$ -рецепторов: показатель оценки = -0,06, 95% ДИ: -0,12 до -0,007,  $p = 0,028$ ) (Рисунок 4). Не было выявлено значимых ассоциативных связей между годом публикации и любым показателем функциональной активности глутаматергической системы.

Величина различий по показателю уровня глутамата в гиппокампе между группой КВР и контролем была больше в исследованиях с более высокой долей пациентов мужчин (показатель оценки = 0,07, 95% ДИ: 0,006 до 0,13,  $p = 0,030$ ) (Рисунок 4). Гендер не был связан ни с одним другим показателем. Также не было выявлено значимых взаимосвязей между изучаемыми показателями и возрастом участников.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первый основной вывод, который мы можем сделать, заключается в том, что концентрация Glx в таламусе выше у людей с генетически высоким риском развития психоза по сравнению с контрольной группой. Величина данных различий между группами оценивается от небольшого до умеренного ( $g = 0,36$ ). Однако заметных различий по показателям глутамата или дофамина в других областях мозга выявить не удалось. Наш второй главный вывод заключается в том, что вряд ли существуют значительные различия в показателях дофамина или глутамата у людей с высоким клиническим риском развития психоза по сравнению с контрольной группой.

Несмотря на то, что мы не обнаружили существенных различий по показателям дофамина в стриатальной пресинаптической области между группами участников с клиническим или генетически высоким риском развития психоза и контрольной группой, однако доверительные интервалы указывают на умеренные или большие эффекты, а при рассмотрении групп людей с клиническим высоким риском

развития психоза наблюдаемые эффекты приближаются к уровню статистической значимости, что указывает на преждевременность исключения возможности существенных групповых различий.

Мы обнаружили доказательств более низкой вариабельности доступности стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов у людей с генетическим риском развития шизофрении по сравнению с контрольной группой. В отличие от этого, не было выявлено доказательств, что у лиц с высоким риском наблюдается большая вариабельность по исследуемым показателям по сравнению с контрольной группой.

### Функционирование дофаминергической системы

Первые исследования, посвященные изучению пресинаптической дофаминергической функции стриатума у лиц с КВР, свидетельствовали о гиперактивности стриатума<sup>25,43,44</sup>. Таким образом, представляется удивительным факт отсутствия существенной разницы между лицами с КВР и контрольной группой в проведенном метаанализе. Однако результаты данной работы следует интерпретировать с учетом четырех важных результатов: широкий доверительный интервал для основного показателя, оценивающим эффект (прим. – величина, характеризующая наличие взаимосвязи между независимой и зависимой переменными, в данном случае между группой и исследуемым показателем дофаминергической системы) ( $g=0,28$ , 95% ДИ: -0,03 до 0,59); отрицательная корреляция между величиной эффекта и годом публикации; уменьшение частоты развития психоза со временем<sup>15</sup>; и вероятность того, что гиперактивность дофаминергической активности стриатума может быть характерна для лиц, у которых в дальнейшем развивается психоз, но не для всех лиц с КВР<sup>18</sup>.

Недавние исследования показали, что частота развития психотического расстройства у лиц с высоким клиническим риском снизилась с 30–40% до 15–20%<sup>15</sup>. Данные результаты также подтверждаются в исследованиях визуализации, включенных в настоящий анализ. Так, в исследованиях последних двух лет<sup>42,47</sup> сообщается, что частота развития психоза составляет 20% и 14% соответственно, тогда как в исследовании 2011 г. этот показатель составлял 38%<sup>18</sup>. Таким образом, отсутствие наблюдаемых различий между лицами с КВР и контрольной группой может быть результатом того, что в когортах более поздних исследований меньше доля лиц с развившимся психозом, и, следовательно, меньше доля лиц с гиперактивностью дофаминергической системы стриатума.

У лиц с повышенным генетическим риском развития шизофрении значительных дофаминергических отклонений обнаружено не было. Тем не менее снова наблюдался широкий доверительный интервал вокруг оцененного эффекта для пресинаптической дофаминергической функции ( $g=0,24$ , 95% ДИ: -0,40 до 0,88). Важно учитывать факт, что многие из включенных в метаанализ исследований проводились на родственниках лиц, страдающих шизофренией, которые, возможно, не являются носителями генов риска развития данного расстройства, более того, в ходе исследований не подтверждалось наличие у испытуемых генов риска. Кроме того, многие из включенных в исследование испытуемых были старше возраста пикового риска возникновения шизофрении (средний возраст испытуемых составил 33,7 года). Таким образом, вполне возможно, что исследованные лица в действительности не представляли собой группу с высоким генетическим риском развития шизофрении.

В случае исследований делеции хромосомы 22q испытуемые были протестированы с целью подтверждения их соответствия высокому генетическому риску. Одно из этих исследований продемонстрировало значительное усиление

способности к синтезу дофамина у носителей делеции хромосомы 22q11.2 по сравнению с контрольной группой<sup>52</sup>. Для будущих исследований представляется перспективным изучение взаимосвязи между показателями нейробиологической функции и другими непосредственными показателями наличия генетического риска, например, показатели полигенной оценки риска.

Мы не обнаружили различий средних значений показателей, отражающих доступность стриатальных D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов, между группами клинического или генетического риска по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с результатами исследований шизофрении<sup>6</sup>. Интерпретация результатов ПЭТ-исследований рецепторов D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> осложняется тем, что эндогенный дофамин взаимодействует с радиолгандом, что, в свою очередь, может маскировать конкурентное повышение плотности рецепторов<sup>6,8</sup>, хотя полученные на сегодняшний день результаты не указывают на существование различий по уровню синаптического дофамина<sup>65</sup>. У лиц с ГВР мы обнаружили значимо меньшую вариабельность показателей доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов в стриатуме. Это свидетельствует о том, что люди с ГВР демонстрируют большую нейробиологическую однородность, возможно, из-за более высокого генетического сходства внутри группы.

### Функционирование глутаматергической системы

Предыдущий метаанализ показал, что по сравнению со здоровым контролем у лиц с высоким риском концентрация Glx в префронтальной коре значительно выше<sup>1</sup>. В настоящем метаанализе мы смогли включить еще 7 исследований в данной области, и в этих дополнительных исследованиях не было обнаружено различий между группами. Результат по данному показателю показал самый узкий доверительный интервал среди всех наших результатов ( $g=0,01$ , 95% ДИ: -0,15 до 0,16), что позволяет предположить, что если различия между группами случай-контроль и существуют, то они, в большинстве своем, будут незначительными.

Наш анализ исследований глутамата и Glx в префронтальной коре и гиппокампе, а также Glx в базальных ганглиях включает больше испытуемых, чем предыдущий метаанализ, однако наши результаты согласуются с предыдущим выводом об отсутствии различий исследуемых показателей в данных областях мозга между группами. Однако полученные доверительные интервалы для этих показателей, как правило, шире, и поэтому невозможно окончательно исключить наличие значительных межгрупповых различий.

Полученный результат о повышенной концентрации Glx в таламусе у лиц с ГВР дополняет данные о повышенном уровне глутамата в таламусе при шизофрении, хотя мы не обнаружили значительных различий по показателю Glx у субъектов группы КВР, и нет доказательств различий по данному показателю между группой пациентов с шизофренией и контрольной группой<sup>1</sup>.

### Методологические аспекты

В большинстве проведенных анализов наблюдалась умеренная несогласованность между исследованиями. Наблюдаемая неоднородность исследований может объясняться не только методологическими факторами, включая различия в используемых сканерах, радиолгандах и расположении вокселей, но и различиями клинических характеристик пациентов. Кроме того, повышенная дофаминергическая активность в группах клинически высокого риска может быть ограничена только теми, у кого наблюдается клиническое ухудшение<sup>81–83</sup>. Аналогичным образом, повышение уровня глутамата может наблюдаться только у лиц из груп-

пы высокого риска с более неблагоприятными исходами. Это подтверждается данными о характерном повышении уровня глутамата в гиппокампе у лиц, у которых развивается психотическое расстройство<sup>30</sup>, и о положительной связи между уровнем глутамата в медиальной височной области с тяжестью симптомов при шизофрении<sup>84</sup>.

Использование антипсихотических препаратов вряд ли могло оказать значительное влияние на наши результаты, учитывая, что подавляющее большинство исследований проводилось на группах, не принимавших данные препараты. Однако во многих исследованиях не сообщалось об использовании других психотропных препаратов, что могло внести свой вклад в выявленные несоответствия между исследованиями. При проведении будущих исследований рекомендуется сообщать о применении любых психотропных препаратов для возможности проведения более точного сравнительного анализа между исследованиями.

Как и предыдущие метаанализы<sup>5,6</sup>, мы объединили исследования, посвященные изучению способности к синтезу дофамина, способности к его высвобождению и уровня дофамина в синапсе. Однако существуют доказательства того, что эти парадигмы отражают разные, хотя и связанные, аспекты функциональной активности дофаминергической системы<sup>85-87</sup>.

### Направления для будущих исследований

Наш обзор выявил несколько факторов, определяющих фенотипическую гетерогенность, но которые не были в полной мере изучены в существующих исследованиях. В случае людей из группы ГВР необходимо более четко определить наличие генетического риска, чтобы определить, действительно ли люди находятся в этой группе риска. Это, в свою очередь, позволит более точно оценить любые потенциальные нейрхимические отклонения. Для лиц из группы КВР ключевыми факторами являются риск развития психотического расстройства, возраст и специфические симптомы<sup>88</sup>. Для изучения 2 групп риска важно проведение исследований на более крупных выборках и клиническое долгосрочное наблюдение за испытуемыми для определения развития психотического расстройства.

Мы сосредоточились на стриатальной пресинаптической дофаминергической функции и доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов, поскольку эти переменные были измерены в достаточном количестве исследований для проведения метаанализа. Однако в недавних исследованиях изучалась дофаминергическая функция коры и нигростриатального пути<sup>46,89</sup>. В будущих исследованиях представляется важным объединение исследований, измеряющих дофаминергическую функцию коры и нигростриатального пути, с целью определения специфичности полученных результатов в различных регионах мозга. Также было бы интересно узнать, увеличивается ли размах эффекта в исследованиях среди пациентов с более выраженными симптомами, что в настоящее время является невозможным в связи с использованием множества различных шкал для оценки симптомов.

### ВЫВОДЫ

У лиц с повышенным генетическим риском развития психоза обнаружена повышенная концентрация Glx в таламусе. Между лицами с повышенным риском и контрольной группой нет существенных различий в пресинаптической дофаминергической функции стриатума, доступности D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-рецепторов в стриатуме, и концентрации глутамата или Glx в префронтальной коре, концентрации глутамата или Glx в гиппокампе, или Glx в базальных ганглиях. Также нет доказательств повышенной вариабельности показателей дофамина или глутамата у лиц с высоким риском по

сравнению с контрольной группой. Однако между исследованиями существует значительная гетерогенность, что не позволяет исключить увеличение синтеза и высвобождения дофамина в стриатуме у лиц с повышенным клиническим риском.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Научная работа R.A. McCutcheon выполнена при финансовой грантовой поддержке Wellcome Trust (№ 200102/ Z/15/Z) и Национального института исследований в области здравоохранения Великобритании (NIHR). K. Merritt финансируется грантом Совета по медицинским исследованиям Великобритании (№ MR/S003436/1). O.D. Howes финансируется Советом по медицинским исследованиям Великобритании и Центром биомедицинских исследований NIHR в South London and Maudsley NHS Foundation Trust и Королевском колледии Лондона. Выраженные мнения принадлежат авторам и не обязательно совпадают с мнением финансирующих организаций. R.A. McCutcheon и K. Merritt внесли равный вклад в подготовку данной работы. Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте <https://doi.org/10.5281/zenodo.4739435>.

### Библиография

1. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:665-74.
2. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
3. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:4-15.
4. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020;19:15-33.
5. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* 2018;44:1301-11.
6. Howes OD, Kambeitz J, Stahl D et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776-86.
7. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. Increased baseline occupancy of D<sub>2</sub>-receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8104-9.
8. Slifstein M, Abi-Dargham A. Is it preor postsynaptic? Imaging striatal dopamine excess in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018;83:635-7.
9. Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A et al. Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. *Biol Psychiatry* 2020;87:215-24.
10. Sydnor VJ, Roalf DR. A meta-analysis of ultra-high field glutamate, glutamine, GABA and glutathione IHMRS in psychosis: implications for studies of psychosis risk. *Schizophr Res* 2020;226:61-9.
11. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 2):7484.
12. Debbané M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41:S396-407.
13. Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapił TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2015; 41:S408-16.
14. Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
15. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
16. Cannon TD, Cornblatt B, McGorry P. The empirical status of the ultra highrisk (prodromal) research paradigm. *Schizophr Bull* 2007;33:661-4.
17. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:148-57.
18. Schneider M, Debbané M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the

- International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
19. Howes O, Bose S, Turkheimer FE et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1311-7.
  20. de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Azcárraga M et al. Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:471-5.
  21. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S et al. A meta-analysis of immune parameters, variability, and assessment of modal distribution in psychosis and test of the immune subgroup hypothesis. *Schizophr Bull* 2019;45:1120-33.
  22. Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
  23. Nakagawa S, Poulin R, Mengersen K et al. Meta-analysis of variation: ecological and evolutionary applications and beyond. *Methods Ecol Evol* 2015; 6:143-52.
  24. McCutcheon R, Pillinger T, Mizuno Y et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2021;26:1310-20.
  25. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:13-20.
  26. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:561-7.
  27. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF et al. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 2011;41:2331-8.
  28. Brunelin J, d'Amato T, van Os J et al. Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. *Psychiatry Res* 2010;181:130-5.
  29. Wenneberg C, Glenthøj BY, Hjorthøj C et al. Cerebral glutamate and GABA levels in high-risk of psychosis states: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophr Res* 2020;215:38-48.
  30. Bossong MG, Antoniades M, Azis M et al. Association of hippocampal glutamate levels with adverse outcomes in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:199-207.
  31. Rogdaki M, Hathway P, Gudbrandsen M et al. Glutamatergic function in a genetic high-risk group for psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopy study in individuals with 22q11.2 deletion. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:1333-42.
  32. Legind CS, Broberg BV, Mandl RCW et al. Heritability of cerebral glutamate levels and their association with schizophrenia spectrum disorders: a 1[H]spectroscopy twin study. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:581-9.
  33. Menschikov PE, Semenova NA, Ublinskiy MV et al. 1H-MRS and MEGAPRESS pulse sequence in the study of balance of inhibitory and excitatory neurotransmitters in the human brain of ultra-high risk of schizophrenia patients. *Dokl Biochem Biophys* 2016;468:168-72.
  34. Provenzano FA, Guo J, Wall MM et al. Hippocampal pathology in clinical high-risk patients and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2020; 87:234-42.
  35. Wenneberg C, Nordentoft M, Rostrup E et al. Cerebral glutamate and gamma-aminobutyric acid levels in individuals at ultra-high risk for psychosis and the association with clinical symptoms and cognition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:569-79.
  36. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
  37. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
  38. Thompson JL, Urban N, Slifstein M et al. Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Mol Psychiatry* 2013;18:9095.
  39. Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-(+)-PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:673-82.
  40. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry* 2014;75:470-8.
  41. Tziortzi AC, Searle GE, Tzimopoulou S et al. Imaging dopamine receptors in humans with [11C]-(+)-PHNO: dissection of D3 signal and anatomy. *Neuroimage* 2011;54:264-77.
  42. Howes OD, Bonoldi I, McCutcheon RA et al. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:641-8.
  43. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [<sup>123</sup>I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry* 2004;55: 1001-6.
  44. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013;74:106-12.
  45. Bloemen OJN, de Koning MB, Gleich T et al. Striatal dopamine D2/3 receptor binding following dopamine depletion in subjects at ultra high risk for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:126-32.
  46. Tseng H-H, Watts JJ, Kiang M et al. Nigral stress-induced dopamine release in clinical high risk and antipsychotic-naïve schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:542-51.
  47. Girgis RR, Slifstein M, Brucato G et al. Imaging synaptic dopamine availability in individuals at clinical high-risk for psychosis: a [11C]-(+)-PHNO PET with methylphenidate challenge study. *Mol Psychiatry* (in press).
  48. Thompson JL, Rosell DR, Slifstein M et al. Amphetamine-induced striatal dopamine release in schizotypal personality disorder. *Psychopharmacology* 2020;237:2649-59.
  49. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:114-7.
  50. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ et al. Intact striatal dopaminergic modulation of reward learning and daily-life reward-oriented behavior in first-degree relatives of individuals with psychotic disorder. *Psychol Med* 2018; 48:1909-14.
  51. van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaus D et al. Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:732-42.
  52. Rogdaki M, Devroye C, Ciampoli M et al. Striatal dopaminergic alterations in individuals with copy number variants at the 22q11.2 genetic locus and their implications for psychosis risk: a [18F]-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* (in press).
  53. Vingerhoets C, Bloemen OJN, Boot E et al. Dopamine in high-risk populations: a comparison of subjects with 22q11.2 deletion syndrome and subjects at ultra high-risk for psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;272:6570.
  54. Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Striatal dopamine D<sup>1</sup> and D<sub>2</sub> receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;146:13-20.
  55. Lee KJ, Lee JS, Kim SJ et al. Loss of asymmetry in D<sup>2</sup> receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:200-8.
  56. Egerton A, Stone JM, Chaddock CA et al. Relationship between brain glutamate levels and clinical outcome in individuals at ultra high risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2891-9.
  57. Modinos G, Egerton A, McLaughlin A et al. Neuroanatomical changes in people with high schizotypy: relationship to glutamate levels. *Psychol Med* 2018;48:1880-9.
  58. Byun MS, Choi JS, Yoo SY et al. Depressive symptoms and brain metabolite alterations in subjects at ultra-high risk for psychosis: a preliminary study. *Psychiatry Invest* 2009;6:264-71.
  59. Natsubori T, Inoue H, Abe O et al. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:1128-39.
  60. de la Fuente-Sandoval C, Reyes-Madriral F, Mao X et al. Cortico-striatal GABAergic and glutamatergic dysregulations in subjects at ultra-high risk for psychosis investigated with proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv105.
  61. Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx levels in different stages of psychotic disorders: a 3T 1 H-MRS study. *Sci Rep* 2016;6: 21873.
  62. Wang J, Tang Y, Zhang T et al. Reduced  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate+ glutamine levels in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia but not in those at ultrahigh risk. *Neural Plast* 2016;2016:3915703.
  63. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44:111-1.

64. Stone JM, Day F, Tsagaraki H et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry* 2009;66:533-9.
65. Bloemen OJN, Gleich T, de Koning MB et al. Hippocampal glutamate levels and striatal dopamine D(2/3) receptor occupancy in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2011;70:e1-2.
66. Nenadic I, Dietzek M, Schönfeld N et al. Brain structure in people at ultrahigh risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res* 2015;161:169-76.
67. Shakory S, Watts JJ, Hafizi S et al. Hippocampal glutamate metabolites and glial activation in clinical high risk and first episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:2249-55.
68. Wood SJ, Kennedy D, Phillips LJ et al. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage* 2010;52:62-8.
69. de la Fuente-Sandoval C, León-Ortiz P, Favila R et al. Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1781-91.
70. Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A et al. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1116-8.
71. Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC et al. Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-oX) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:218-24.
72. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:308-18.
73. Vingerhoets C, Tse DHY, van Oudenaren M et al. Glutamatergic and GABAergic reactivity and cognition in 22q11.2 deletion syndrome and healthy volunteers: a randomized double-blind 7-Tesla pharmacological MRS study. *J Psychopharmacol* 2020;34:856-63.
74. Block W, Bayer TA, Tepest R et al. Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2000;289:147-51.
75. Yoo SY, Yeon S, Choi C-H et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res* 2009;111:86-93.
76. da Silva Alves F, Boot E, Schmitz N et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in 22q11 deletion syndrome. *PLoS One* 2011;6:e21685.
77. Capizzano AA, Nicoll Toscano JL, Ho BC. Magnetic resonance spectroscopy of limbic structures displays metabolite differences in young unaffected relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2011;131:4-10.
78. Tandon N, Bolo NR, Sanghavi K et al. Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res* 2013;148:59-66.
79. Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA et al. Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res* 2009;115:88-93.
80. Thakkar KN, Rösler L, Wijnen JP et al. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine reveals altered concentrations in patients with schizophrenia and healthy siblings. *Biol Psychiatry* 2017;81:525-35.
81. Valli I, Howes OD, Tyrer P et al. Longitudinal PET imaging in a patient with schizophrenia did not show marked changes in dopaminergic function with relapse of psychosis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1613-4.
82. Howes O, Bose S, Turkheimer F et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011;16:885-6.
83. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R et al. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:5672.
84. Merritt K, McGuire P, Egerton A et al. Association of age, antipsychotic medication, and symptom severity in schizophrenia with proton magnetic resonance spectroscopy brain glutamate level: a mega-analysis. *JAMA Psychiatry* (in press).
85. McCutcheon R, Nour MM, Dahoun T et al. Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2019;85:368-78.
86. Berry AS, Shah VD, Furman DJ et al. Dopamine synthesis capacity is associated with D2/3 receptor binding but not dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1201-11.
87. Nour MM, McCutcheon R, Howes OD. The relationship between dopamine synthesis capacity and release: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1195-6.
88. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
89. Schifani C, Tseng H-H, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain* 2018;41:18979. DOI:10.1002/wps.208

# Негенетические факторы риска и протективные факторы при психических расстройствах: атлас, основанный на доказательных исследованиях

Celso Arango<sup>1,3</sup>, Elena Dragioti<sup>4</sup>, Marco Solmi<sup>5-7</sup>, Samuele Cortese<sup>8-11</sup>, Katharina Domschke<sup>12,13</sup>, Robin M. Murray<sup>14</sup>, Peter B. Jones<sup>15,16</sup>, Rudolf Uher<sup>17-20</sup>, Andre F. Carvalho<sup>21,22</sup>, Abraham Reichenberg<sup>23-25</sup>, Jae H Shin<sup>26,27</sup>, Ole A. Andreassen<sup>28</sup>, Christoph U. Correll<sup>29-32</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>5,33,34</sup>

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Health Research Institute (IiGSM), School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; <sup>3</sup>Biomedical Research Center for Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain; <sup>4</sup>Pain and Rehabilitation Centre and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; <sup>5</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>6</sup>Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, University of Ottawa and Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; <sup>8</sup>Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>9</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>10</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>11</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA; <sup>12</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center and Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>13</sup>Center for Basics in NeuroModulation, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>14</sup>Department of Psychosis Studies, King's College London, London, UK; <sup>15</sup>Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>16</sup>CAMEO Early Intervention Service, Cambridgeshire and Peterborough National Health Service Foundation Trust, Cambridge, UK; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; <sup>18</sup>Nova Scotia Health, Halifax, NS, Canada; <sup>19</sup>TWK Health Centre, Halifax, NS, Canada; <sup>20</sup>Department of Medical Neuroscience, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; <sup>21</sup>IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Barwon Health, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>22</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, and Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; <sup>23</sup>Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>24</sup>Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>25</sup>Seaver Center for Autism Research and Treatment, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>26</sup>Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; <sup>27</sup>Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Seoul, South Korea; <sup>28</sup>NORMENT – Institute of Clinical Medicine, Division of Mental Health and Addiction, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway; <sup>29</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>30</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>31</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>32</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>33</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>34</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (Санкт-Петербург)

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

Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry*. 2021;20(3):417-436. doi:10.1002/wps.20894

## Резюме

Десятилетия исследований выявили множество негенетических факторов риска психических расстройств, но их взаимосвязи и значение остаются неопределенными. Мы выполнили «метазонтик» – систематический синтез зонтичных обзоров, которые представляют собой систематические обзоры метаанализов отдельных исследований в международных базах данных с момента создания до 1 января 2021 г. Мы включили зонтичные обзоры, касающиеся негенетических факторов риска и протективных факторов любых психических расстройств в соответствии с МКБ/DSM, применяя установленную классификацию доказательности: класс I (убедительные), класс II (достаточно убедительные), класс III (сомнительные), класс IV (слабые). Анализ чувствительности проводился в проспективных исследованиях для проверки временной связи (обратной причинной зависимости), критерии TRANSD применялись для проверки трансдиагностичности факторов, а Инструмент оценки качества систематических обзоров (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR) использовался для оценки качества метаанализов. Выделено 14 подходящих зонтичных обзоров, обобщающих 390 метаанализов и 1180 связей между предполагаемыми факторами риска/защитными факторами и психическими расстройствами. Изучено 176 связей, соответствующих I–III классам доказательности, относящихся к 142 факторам риска/протективным факторам. Обнаружен 21 устойчивый фактор риска (класс I или II, согласно данным проспективного исследования). При деменции к ним относились сахарный диабет 2 типа (отношение рисков, RR от 1,54 до 2,28), депрессия (RR от 1,65 до 1,99) и низкая частота социальных контактов (RR=1,57). Для расстройств, связанных с употреблением опиоидов, наиболее устойчивым фактором риска было курение табака (отношение шансов, OR=3,07). Для неорганических психотических расстройств наиболее устойчивыми факторами риска были клинические состояния высокого риска развития психоза (OR=9,32), употребление каннабиноидов (OR=3,90) и негативный детский опыт (OR=2,80). В случае депрессивных расстройств ими оказались вдовство (RR=5,59), сексуальная дисфункция (RR=2,71), наличие трех (OR=1,99) или 4–5 (OR=2,06) факторов метаболического риска, физическое (OR=1,98) и сексуальное (OR=2,42) насилие в детстве, высокая рабочая нагрузка (OR=1,77), ожирение (OR=1,35) и нарушения сна (RR=1,92). Для расстройств аутистического спектра наиболее устойчивым фактором риска был избыточный вес матери до/во время беременности (RR=1,28). Для синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) к ним относились ожирение у матери до беременности (OR=1,63), курение матери во время беременности (OR=1,60) и избыточный вес матери до/во время беременности (OR=1,28). Был обнаружен только один достоверный протективный фактор – высокая физическая активность (отношение рисков в момент времени, HR=0,62) при болезни Альцгеймера. В целом 32,9% связей были высокого качества, 48,9% – среднего качества и 18,2% – низкого качества. Трансдиагностические факторы риска/защитные факторы I–III классов в основном оказывали влияние в раннем периоде развития нервной системы. Атлас ключевых факторов риска и протективных факторов, основанный на доказательных исследованиях, представляет собой ориентир для совершенствования клинической диагностики и исследований, а также для расширения стратегий раннего вмешательства и профилактики психических расстройств.

**Ключевые слова:** факторы риска, протективные факторы, психические расстройства, деменция, психотические расстройства, расстройства настроения, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности, раннее вмешательство, превентивные стратегии.



Психические расстройства – это сложные состояния с неопределенным этиопатогенезом. Хотя генетическая предрасположенность очевидна (например, при психотических<sup>1,2,3</sup>, биполярном<sup>4,5</sup>, депрессивных и тревожных расстройствах<sup>6,7</sup>), даже генетические оценки риска сами по себе объясняют лишь небольшую часть фенотипической дисперсии<sup>8,9,10</sup>. Существуют убедительные доказательства того, что факторы окружающей среды лежат в основе большей части разнообразия клинических и нейробиологических фенотипов психических расстройств и их исходов<sup>11</sup>, и есть предположения о динамическом трехмерном взаимодействии между генами, средой и временем.

Знания об этиопатогенезе в психиатрии часто страдают от научного пессимизма. Тем не менее в последнее время наблюдается колоссальный рост количества исследований, и выявлены многочисленные негенетические факторы риска психических расстройств. Время их воздействия включает пренатальный или перинатальный период, детство, а также более поздние (подростковый возраст/юность) или преморбидный (незадолго до начала заболевания) периоды.

Количество отдельных исследований по изучению факторов риска или протективных факторов при психических расстройствах выросло за последние десятилетия, опубликовано несколько метаанализов. С недавних пор<sup>12</sup> методы зонтичного обзора (т.е. систематические обзоры метаанализов<sup>13</sup>) позволили проводить сравнение различных метаанализов, суммируя результаты с помощью единого подхода для всех факторов риска/протективных факторов, включая ожидаемую изменчивость качества, фокус интереса и несколько типов систематических ошибок в метаанализах<sup>14,15,16</sup>.

Зонтичные обзоры также позволяют применять надежные критерии классификации<sup>17</sup> для ранжирования достоверности доказательств, одновременно контролируя несколько систематических ошибок<sup>18,19,20,21</sup>, что помогает преодолеть противоречивые метааналитические выводы по сложным темам<sup>13</sup>. Таким образом, зонтичные обзоры с классификацией достоверности доказательств могут использоваться с целью обобщить имеющиеся литературные данные, чтобы указывать направления совершенствования как клинической помощи, так и политики общественного здравоохранения. Суммируя вышесказанное, зонтичные обзоры находятся на вершине иерархии оценки достоверности<sup>16,22</sup>.

В то время как в нескольких последних зонтичных обзорах проводилась оценка взаимосвязей и значение факторов риска и протективных факторов для конкретных психических расстройств, систематический синтез пока не позволил провести коллективную оценку данных по всем существующим психическим расстройствам. Таким образом, в настоящее время неизвестна степень, в которой эти факторы влияют на развитие конкретных расстройств или расстройств в целом.

Мы представляем первый систематический синтез зонтичных обзоров негенетических факторов риска и протективных факторов психических расстройств. Этот подход получил название «метазонтик» («meta-umbrella») и предлагает всеобъемлющий обзор данной области для всесторонней оценки заявленной темы<sup>23</sup>. Наша цель состояла в том, чтобы предоставить сравнительный атлас взаимосвязей и значимости негенетических факторов риска и протективных факторов психических расстройств, основанный на доказательных данных, и сформулировать рекомендации для следующего поколения этиопатогенетических исследований и профилактической психиатрии.

## МЕТОДЫ

### Стратегия поиска и критерии выбора исследований

Нами проведен метазонтичный систематический обзор зонтичных обзоров<sup>23</sup>. Стратегия поиска соответствовала рекомендациям руководства PRISMA<sup>24</sup>. Независимые исследователи провели многоступенчатый систематический поиск литературы для изучения баз данных Web of Science (Clarivate Analytics) (включая Web of Science Core Collection, BIOSIS Citation Index, MEDLINE, KCI – Korean Journal Database, SciELO Citation Index и Russian Science Citation Index), PubMed, the Cochrane Central Register of Reviews и базы данных Ovid/PsycINFO с момента создания до 1 января 2021 г.

Применены следующие общие поисковые запросы: «зонтичный обзор» и («риск» ИЛИ «защита\*»). Найденные статьи были первоначально проверены на основе названия и чтения аннотаций. После исключения тех, которые не имели отношения к теме исследования, полные тексты остальных статей были дополнительно оценены на предмет возможности включения. Ссылки в зонтичных обзорах, включенных в окончательный набор данных, также были изучены на предмет дополнительных подходящих статей.

Выбранные исследования включали: а) зонтичные обзоры, определяемые как систематический сбор и анализ множества систематических обзоров и/или метаанализов, опубликованных по заданной теме исследования<sup>14,15</sup>, б) отчет о количественных данных из отдельных наблюдательных исследований (например, случай-контроль, когортные, перекрестные или экологические исследования) негенетических факторов риска и/или протективных факторов психических расстройств на основе установленных критериев для классификации достоверности доказательств<sup>18,19,20,21</sup> (см. ниже), и в) первичное исследование связей между этими факторами риска и/или протективными факторами и психическими расстройствами по МКБ (любая версия) или DSM (любая версия).

Психические расстройства были стратифицированы с использованием соответствующих диагностических блоков МКБ-10: органические, в том числе симптоматические, психические расстройства; психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства; расстройства настроения (аффективные расстройства); невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства; поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; расстройства личности и поведения в зрелом возрасте; умственная отсталость; расстройства психологического развития; а также эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте.

Исключены следующие исследования: а) систематические обзоры или метаанализы, отличные от зонтичных обзоров, отдельные исследования (в том числе исследования с менделевской рандомизацией и рандомизированные контролируемые исследования), клинические случаи, материалы конференций и протоколы исследований; б) зонтичные обзоры, не содержащие количественных данных; в) зонтичные обзоры, касающиеся исходов, отличных от развития установленного психического расстройства (например, связанные с клиническими исходами, такими как рецидив, ремиссия или ответ на лечение<sup>15,23</sup>, или биомаркерами); д) зонтичные обзоры с использованием других подходов к классификации, таких как GRADE<sup>25</sup>, поскольку они в основном касаются интервенционных эффектов, а не этиологии<sup>26</sup>.

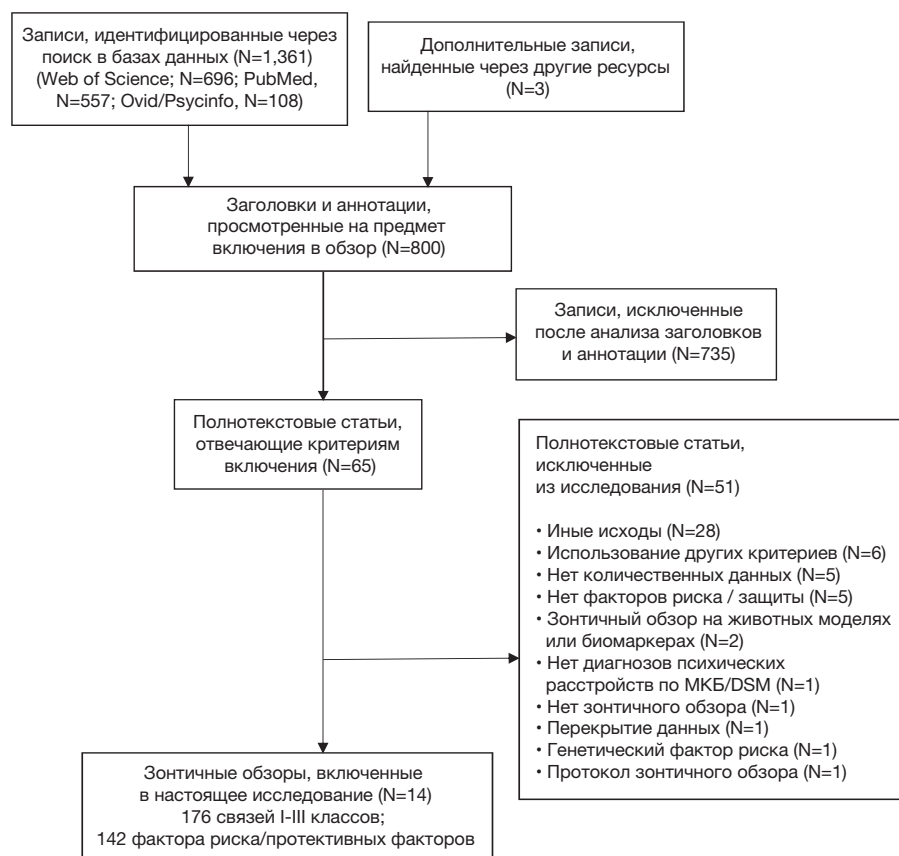


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA, описывающая процесс отбора исследований

Мы не включали исследования исключительно генетических факторов или биомаркеров, потому что генетическая/биомаркерная причинность проверяется с помощью других аналитических подходов (таких как исследования ассоциаций на уровне всего генома и мета/мегаанализов). В случае если из одного центра поступало два или более зонтичных обзора, с авторами связывались, чтобы уточнить наличие совпадений. В случае если в двух документах были представлены перекрывающиеся наборы данных по одному и тому же фактору риска/протективному фактору для одного и того же расстройства, для анализа оставляли статью с самым большим набором данных. Разногласия при поиске и отборе разрешались путем обсуждения и консенсуса.

### Измерение и извлечение данных

По меньшей мере два независимых исследователя извлекли заранее определенный набор переменных, характеризующих каждый зонтичный обзор: имя первого автора и год публикации, соответствующий диагностический блок(-и) МКБ-10, количество включенных метаанализов, среднее количество отдельных исследований, а также случаев (с межквартильным размахом) на ассоциацию, общее количество исследованных факторов риска/защиты и временной период, в течение которого проведены анализируемые исследования.

Дополнительные переменные были извлечены, чтобы охарактеризовать связь между каждым конкретным фактором риска/протективным фактором и каждым психическим расстройством. Мы записывали каждый фактор риска/протективный фактор (если было указано время воздействия, об этом сообщалось дополнительно, например, детство, средний возраст, старость). В соответствии с прагматическим подходом использовалось оригинальное определение фактора риска/протективного фактора, заявленное в каж-

дом отдельном исследовании, повторной операционализации не выполнялось, кроме случаев крайней необходимости для повышения ясности отчетности. Поскольку каждый фактор (например, курение) может быть связан с несколькими исходами (например, раком легких и поджелудочной железы), общее количество связей, протестированных в зонтичных обзорах, обычно превышало количество факторов<sup>27</sup>.

Мы выделяли конкретное психическое расстройство, которое было в центре внимания каждого зонтичного обзора, и сопоставляли его с соответствующим диагностическим блоком МКБ-10. Кроме того, мы отмечали количество отдельных исследований и случаев, проанализированных для каждой связи, ее силу и величину измерения – отношение шансов (OR), отношение рисков (RR), коэффициент заболеваемости (IRR), отношение рисков в момент времени (HR),  $g$  Хеджеса,  $d$  Коэна и  $g$  – с соответствующими 95% доверительными интервалами (CI). Значение OR, RR, IRR или HR и его 95% доверительный интервал выше 1 или значение  $g$  Хеджеса,  $d$  Коэна или  $g$  выше 0 указывает на наличие связи с повышенной вероятностью развития психического расстройства (т.е. фактор риска). Значение OR, RR, IRR или HR и его 95% доверительный интервал ниже 1 или значение  $g$  Хеджеса,  $d$  Коэна или  $g$  ниже 0 указывает на связь со сниженной вероятностью развития психического расстройства (т.е. протективный фактор). Мы также представили эквивалентное OR (eOR) для всех показателей: eOR выше 1 указывает на связь с повышенной вероятностью развития психического расстройства (т.е. фактор риска), в то время как eOR ниже 1 указывает на связь с пониженной вероятностью развития психического расстройства (т.е., протективный фактор)<sup>15</sup>. Наконец, мы извлекли общий класс доказательств для каждой связи, и класс доказательств для каждой связи по результатам проспективных исследований (см. ниже).

Таблица 1. Общие характеристики зонтичных обзоров, включенных в настоящее исследование						
	Диагностический блок по МКБ-10	Количество включенных метаанализов	Среднее число отдельных исследований (IQR) на связь	Среднее число случаев (IQR) на связь	Количество протестированных факторов риска/защиты	Период выхода обзоров (годы)
Bellou и соавт. <sup>27</sup>	Органические, включая симптоматические, психические расстройства	43	7 (5–13)	1139 (590–3537)	53	2008–2016
Bortolato и соавт. <sup>32</sup>	Расстройства настроения (аффективные расстройства)	7	8 (4–11)	1163 (313–50 358)	7	2006–2016
Belbasis и соавт. <sup>33</sup>	Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	41	7 (5–10)	384 (254–939)	41	1995–2016
Kohler и соавт. <sup>34</sup>	Расстройства настроения (аффективные расстройства)	70	7,5 (5–11)	2 269 (621–9090)	134	2003–2017
Radua и соавт. <sup>15</sup>	Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	55	5 (3–9)	424 (226–1193)	170	1995–2017
Kim и соавт. <sup>35</sup>	Расстройства психологического развития	46	8 (2–24)	3764 (1000–8831)	67	2011–2019
Tortella-Feliu и соавт. <sup>6</sup>	Невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства	33	1 (1–4)	46 (22–82)	130	2000–2018
Fullana и соавт. <sup>36</sup>	Невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства	19	1 (1–1)	100 (54–224)	427	2000–2017
Kim и соавт. <sup>37</sup>	Расстройства поведения и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте	35	6 (4–8)	16 850 (1490–37 086)	40	2012–2020
Solmi и соавт. <sup>39</sup>	Расстройства поведения и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте	10	6 (4–9)	485 (70–2081)	12	2013–2018
Solmi и соавт. <sup>38</sup>	Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ	12	8 (4–12)	1348 (842–2064)	12	2003–2019
Solmi и соавт. <sup>40</sup>	Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами	9	32 (17–82)	514 (196–1103)	49	2002–2019
Solmi и соавт. <sup>41</sup>	Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ	5	10 (7–14)	634 (366–1621)	12	2011–2019
Solmi и соавт. <sup>42</sup>	Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых; умственная отсталость	5	5 (3–14)	214 (98–2420)	26	1999–2020

IQR – межквартильный размах.

## Стратегия синтеза данных

Результаты были систематически стратифицированы по соответствующим диагностическим блокам МКБ-10 и описаны в трех разделах: а) доказательства связи между факторами риска/протективными факторами и конкретными психическими расстройствами, б) доказательства трансдиагностических ассоциаций факторов риска/протективных факторов, в) доказательства наличия факторов, которые являются как факторами риска, так и протективными факторами для различных психических расстройств.

В рамках первого анализа мы представили классификацию достоверности доказательств включенных зонтичных обзоров в соответствии с установленными критериями<sup>13,18,19,20</sup>: класс I, убедительные (количество случаев >1000,  $p < 10^{-6}$ ,  $I^2 < 50\%$ , интервал прогноза 95%, исключая ноль, отсутствие эффектов малых исследований и значимых систематических ошибок); класс II, достаточно убедительные (количество случаев >1000,  $p < 10^{-6}$ , крупнейшее исследование со статистически значимым эффектом, не соответствуют критериям I класса); класс III, сомнительные (количество случаев >1000,  $p < 10^{-3}$  и не соответствуют критериям I–II класса); класс IV, слабые ( $p < 0,05$  и не соответствуют критериям I–III классов); и незначимые ( $p > 0,05$ ). Мы рассматривали только факторы с классом доказательств от I до III и в первую очередь сосредоточились

на факторах с надежными доказательствами (т.е. I и II классов). Мы дополнительно указали класс доказательности для каждой установленной связи, после того путем проспективных исследований результаты были ограничены (если это предусматривалось зонтичными обзорами, включенными в исследование). Проводимый анализ чувствительности касался проблемы обратной причинной зависимости, которая может влиять, например, на результаты исследований методом случай-контроль<sup>20</sup>. Кроме того, мы выявили вероятность того, что некоторые ассоциации, в частности с приемом лекарств, могли быть связаны с основным заболеванием, что может приводить к увеличению риска психических расстройств (влияние вмешивающихся факторов)<sup>28</sup>. Мы также отмечали качество включенных метаанализов, оценка которого проводилась с помощью инструмента AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)<sup>29</sup>.

Второй анализ (трансдиагностические ассоциации) выполнен только для тех факторов риска, которые были общими как минимум для двух расстройств. Мы применили критерии TRANSD, которые эмпирически оценивают взаимосвязанность и степень предполагаемых трансдиагностических конструкций в шести областях<sup>30,31</sup>. Для подтверждения трансдиагностической связи необходимо было принять прозрачное диагностическое определение в соответствии с “золотым стандартом” (критерий T); четко указать первич-

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
<b>Органические, включая симптоматические, психические расстройства</b>							
СД 2 типа	Сосудистая деменция	14 (1 396)	2,28, RR	1,94–2,66	I (I)	Высокое	2,28
Депрессия	Любой тип деменции	33 (25 106)	1,99, RR	1,84–2,16	I (I)	Высокое	1,99
Депрессия в пожилом возрасте	Любой тип деменции	25 (4 957)	1,85, RR	1,67–2,05	I (I)	Среднее	1,85
Депрессия в пожилом возрасте	Болезнь Альцгеймера	16 (3 358)	1,65, RR	1,42–1,92	I (I)	Среднее	1,65
Низкая частота социальных контактов	Любой тип деменции	8 (1 122)	1,57, RR	1,32–1,85	I (I)	Среднее	1,57
СД 2 типа	Болезнь Альцгеймера	21 (3 537)	1,54, RR	1,39–1,72	I (I)	Высокое	1,54
Прием бензодиазепинов*	Любой тип деменции	5 (11 741)	1,49, RR	1,30–1,72	I (I)	Высокое	1,49
Депрессия	Болезнь Альцгеймера	25 (5 101)	1,77, RR	1,48–2,13	II (II)	Высокое	1,77
СД 2 типа	Любой тип деменции	22 (15 707)	1,60, RR	1,43–1,79	II (II)	Высокое	1,60
Высокая физическая активность	Болезнь Альцгеймера	9 (1 358)	0,62, HR	0,52–0,72	II (II)	Среднее	0,62
Рак в анамнезе	Болезнь Альцгеймера	7 (4 635)	0,62, HR	0,53–0,74	II (II)	Среднее	0,62
Ожирение в зрелом возрасте	Любой тип деменции	5 (1 914)	1,91, RR	1,40–2,62	III (NA)	Среднее	1,91
Низкий уровень образования	Любой тип деменции	23 (8 739)	1,88, RR	1,51–2,33	III (NA)	Высокое	1,88
Низкий уровень образования	Болезнь Альцгеймера	16 (2 769)	1,82, RR	1,36–2,43	III (NA)	Высокое	1,82
Воздействие низкочастотных электромагнитных полей	Болезнь Альцгеймера	25 (3 238)	1,74, RR	1,37–2,21	III (NA)	Высокое	1,74
Воздействие алюминия	Болезнь Альцгеймера	8 (1 383)	1,72, OR	1,33–2,21	III (NA)	Среднее	1,72
Депрессия в детстве	Любой тип деменции	9 (3 538)	1,63, RR	1,27–2,11	III (NA)	Высокое	1,63
Герпетическая инфекция	Болезнь Альцгеймера	33 (1 330)	1,38, OR	1,14–1,65	III (NA)	Среднее	1,38
Прием статинов	Любой тип деменции	12 (37 798)	0,83, RR	0,76–0,91	III (NA)	Высокое	0,83
Высокая физическая активность	Любой тип деменции	21 (3 845)	0,76, RR	0,66–0,86	III (NA)	Среднее	0,76
Прием НПВС	Болезнь Альцгеймера	16 (53 372)	0,74, RR	0,64–0,86	III (NA)	Высокое	0,74
<b>Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ</b>							
Курение табака	Расстройства вследствие употребления опиоидов	10 (2 447)	3,07, OR	2,27–4,14	II (II)	Низкое	3,07
Импульсивные личностные черты в подростковом возрасте в колледже	Расстройства вследствие употребления алкоголя	15 (NA)	0,53, d	0,43–0,64	III (NA)	Среднее	2,63
СДВГ	Расстройства вследствие употребления табака	4 (NA)	2,36, OR	1,71–3,27	III (NA)	Среднее	2,36
Импульсивные личностные черты в подростковом сообществе	Расстройства вследствие употребления алкоголя	9 (NA)	0,45, d	0,33–0,56	III (NA)	Среднее	2,26

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
Импульсивные личностные черты в школе	Расстройства вследствие употребления алкоголя	12 (NA)	0,43, d	0,34–0,52	III (NA)	Среднее	2,18
Наличие алкоголя у родителей	Расстройства вследствие употребления алкоголя	8 (NA)	2,00, OR	1,72–2,32	III (NA)	Среднее	2,00
Курение в среде сверстников	Расстройства вследствие употребления табака	71 (NA)	1,92, OR	1,76–2,09	III (NA)	Среднее	1,92
Экстернализиро- ванные симптомы в подростковом возрасте	Расстройства вследствие употребления алкоголя	23 (NA)	1,63, OR	1,39–1,90	III (NA)	Среднее	1,63
Курение в кино	Расстройства вследствие употребления табака	9 (4 398)	1,46, RR	1,23–1,73	III (NA)	Среднее	1,46
Выживание после рака в детстве	Расстройства вследствие употребления алкоголя	3 (1 348)	0,78, OR	0,68–0,88	III (NA)	Среднее	0,78
Выживание после рака в детстве	Расстройства вследствие употребления табака	6 (2 064)	0,54, OR	0,42–0,70	III (NA)	Среднее	0,54
Строгие родительские правила в отношении алкоголя	Расстройства вследствие употребления алкоголя	2 (NA)	0,41, OR	0,33–0,51	III (NA)	Среднее	0,41
<b>Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства</b>							
Клиническое состояние высокого риска развития психоза	Любые неорганические психотические расстройства	9 (1 226)	9,32, OR	4,91–17,72	I (I)	Высокое	9,32
Принадлежность к афро-карибскому населению в Англии	Любые неорганические психотические расстройства	9 (3 446)	4,87, IRR	3,96–6,00	I (IV)	Высокое	4,87
Акушерские осложнения	Расстройства шизофренического спектра	18 (1000)	1,97, OR	1,55–2,50	I (NA)	Низкое	1,97
Малые физические аномалии	Любые неорганические психотические расстройства	14 (1212)	0,92, g	0,61–1,23	II (NA)	Среднее	5,30
Ангедония	Любые неорганические психотические расстройства	44 (1 601)	0,82, g	0,72–0,92	II (NA)	Среднее	4,41
Употребление каннабиноидов	Расстройства шизофренического спектра	10 (4 036)	3,90, OR	2,84–5,35	II (II)	Высокое	3,90
Принадлежность к этническому меньшинству в районе с низкой этнической плотностью	Любые неорганические психотические расстройства	5 (1328)	3,71, IRR	2,47–5,58	II (IV)	Высокое	3,71
Стрессовые события	Расстройства шизофренического спектра	13 (2 218)	3,11, OR	2,31–4,18	II (NA)	Среднее	3,11
Негативный детский опыт	Расстройства шизофренического спектра	34 (7 738)	2,80, OR	2,34–3,34	II (II)	Среднее	2,80
Принадлежность к иммигрантам во втором поколении	Любые неорганические психотические расстройства	26 (28 753)	1,68, IRR	1,42–1,92	II (IV)	Высокое	1,68
IQ в преморбиде	Любые неорганические психотические расстройства	16 (4 459)	-0,42, g	-0,52–0,33	II (IV)	Среднее	0,47

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
IQ в преморбиде	Любые неорганические психотические расстройства	16 (4459)	-0,42, g	-0,52– -0,33	II (IV)	Среднее	0,47
Способность к обонятельной идентификации	Любые неорганические психотические расстройства	55 (1703)	-0,91, g	-1,05– -0,78	II (NA)	Высокое	0,19
Социальная изоляция в детстве	Любые неорганические психотические расстройства	15 (1810)	0,59, g	0,33–0,85	III (IV)	Высокое	2,91
Курение табака	Расстройства шизофренического спектра	17 (NA)	2,34, OR	1,65–3,33	III (NA)	Высокое	2,34
Принадлежность к иммигрантам из Северной Африки в Европе	Любые неорганические психотические расстройства	12 (2577)	2,22, IRR	1,58–3,12	III (IV)	Высокое	2,22
Степень урбанизации	Любые неорганические психотические расстройства	8 (45 791)	2,19, OR	1,55–3,09	III (III)	Среднее	2,19
Принадлежность к иммигрантам из Северной Африки в Европе	Любые неорганические психотические расстройства	5 (1328)	2,11, IRR	1,39–3,20	III (IV)	Высокое	2,11
Степень урбанизации	Любые неорганические психотические расстройства	42 (25 063)	2,10, IRR	1,72–2,56	III (IV)	Высокое	2,10
Наличие IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>	Любые неорганические психотические расстройства	42 (8 796)	1,82, OR	1,51–2,18	III (IV)	Высокое	1,82
Неправорукость	Любые неорганические психотические расстройства	41 (2652)	1,58, OR	1,35–1,86	III (NS)	Среднее	1,58
Возраст отца >35	Расстройства шизофренического спектра	10 (NA)	1,28, OR	1,11–1,48	III (NA)	Среднее	1,28
Рождение в период «зима–весна» в Северном полушарии	Любые неорганические психотические расстройства	27 (115 010)	1,04, OR	1,02–1,06	III (NA)	Высокое	1,04
<b>Расстройства настроения (аффективные расстройства)</b>							
Вдовство	Депрессивные расстройства	5 (2 720)	5,59, RR	3,79–8,23	I (I)	Низкое	5,59
Сексуальная дисфункция	Депрессивные расстройства	6 (5 488)	2,71, OR	1,93–3,79	I (I)	Высокое	2,71
Синдром раздраженного кишечника	Биполярное расстройство	6 (177 117)	2,48, OR	2,35–2,61	I (NA)	Высокое	2,48
Наличие 4 или 5 факторов метаболического риска	Депрессивные расстройства	8 (1 191)	2,06, OR	1,59–2,68	I (I)	Низкое	2,06
Физическое насилие в детстве	Депрессивные расстройства	10 (3 886)	1,98, OR	1,68–2,33	I (I)	Среднее	1,98
Высокая рабочая нагрузка	Депрессивные расстройства	7 (1 909)	1,77, OR	1,46–2,13	I (I)	Среднее	1,77
Ожирение	Депрессивные расстройства	8 (7 673)	1,35, OR	1,21–1,50	I (I)	Низкое	1,35
Наличие цинка в диете	Депрессивные расстройства	8 (3 708)	0,65, RR	0,57–0,75	I (NA)	Среднее	0,65
Употребление чая	Депрессивные расстройства	13 (4 373)	0,68, RR	0,61–0,77	I (NA)	Среднее	0,68
Синдром сухого глаза с синдромом Шегрена	Депрессивные расстройства	7 (3 062)	4,25, OR	2,67–6,76	II (NA)	Низкое	4,25
Плохое физическое здоровье	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	11 (8 630)	4,08, OR	3,25–5,12	II (NA)	Низкое	4,08

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
Негативный детский опыт	Биполярное расстройство	13 (1 146)	2,86, OR	2,03–4,04	II (NA)	Высокое	2,86
Эмоциональное насилие в детстве	Депрессивные расстройства	8 (4112)	2,78, OR	1,89–4,09	II (III)	Среднее	2,78
Хронические заболевания	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	10 (9090)	2,59, OR	1,78–3,76	II (III)	Низкое	2,59
Насилие со стороны интимного партнера в отношении женщин	Депрессивные расстройства	9 (3 003)	2,57, RR	2,25–2,94	II (NA)	Низкое	2,57
Сексуальное насилие в детстве	Депрессивные расстройства	14 (4586)	2,42, OR	1,94–3,02	II (II)	Среднее	2,42
Принадлежность к ветеранам войны в Персидском заливе	Депрессивные расстройства	11 (16 826)	2,37, OR	1,91–2,93	II (NA)	Низкое	2,37
Астма	Депрессивные расстройства в детстве	7 (2 828)	2,08, OR	1,56–2,77	II (NA)	Низкое	2,08
Наличие 3 факторов метаболического риска	Депрессивные расстройства	8 (3014)	1,99, OR	1,60–2,48	II (II)	Низкое	1,99
Плохое зрение	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	12 (11 066)	1,94, OR	1,67–2,25	II (NA)	Среднее	1,94
Нарушения сна	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	11 (2 610)	1,92, RR	1,59–2,33	II (II)	Высокое	1,92
Псориаз	Депрессивные расстройства	9 (86 945)	1,64, OR	1,41–1,90	II (NA)	Среднее	1,64
Низкий уровень образования	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	24 (16 590)	1,58, OR	1,38–1,82	II (IV)	Низкое	1,58
Метаболический синдром	Депрессивные расстройства	27 (20 924)	1,42, OR	1,28–1,57	II (IV)	Среднее	1,42
Малоподвижный образ жизни	Депрессивные расстройства	24 (60 526)	1,25, RR	1,16–1,35	II (NA)	Среднее	1,25
Отсутствие заботы в детстве	Депрессивные расстройства	6 (1 668)	2,75, OR	1,59–4,74	III (NA)	Среднее	2,75
Бессонница	Депрессивные расстройства	21 (NA)	2,60, OR	1,98–3,42	III (NA)	Низкое	2,60
Хронические заболевания легких	Депрессивные расстройства	4 (297 031)	2,38, RR	1,47–3,85	III (NA)	Среднее	2,38
Синдром сухого глаза без синдрома Шегрена	Депрессивные расстройства	6 (611 517)	2,24, OR	1,50–3,34	III (NA)	Низкое	2,24
Дефицит витамина D	Депрессивные расстройства	3 (NA)	2,22, HR	1,42–3,47	III (III)	Высокое	2,22
Астма	Биполярное расстройство	4 (50 358)	2,12, OR	1,57–2,87	III (NA)	Среднее	2,12
Жестокое обращение в детстве	Депрессивные расстройства в детстве	5 (1 400)	2,03, OR	1,37–3,01	III (NA)	Высокое	2,03
Воздействие террористических актов	Депрессивные расстройства	6 (NA)	2,02, OR	1,38–2,96	III (NA)	Высокое	2,02
Диабет	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	9 (1 814)	1,88, OR	1,31–2,70	III (NA)	Среднее	1,88
Заболевания сердца	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	6 (1911)	1,81, OR	1,41–2,31	III (NA)	Среднее	1,81
Ожирение	Биполярное расстройство	9 (12 259)	1,77, OR	1,40–2,23	III (NA)	Низкое	1,77

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
Нарушение слуха	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	7 (4448)	1,71, OR	1,28–2,27	III (NA)	Среднее	1,71
Возраст >65	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	6 (15 017)	1,63, OR	1,24–2,16	III (NA)	Низкое	1,63
Проживание в одиночестве	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	16 (10 478)	1,55, OR	1,23–1,95	III (NA)	Низкое	1,55
Возраст >85	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	12 (4559)	1,52, OR	1,20–1,93	III (NA)	Низкое	1,52
Наличие двух метаболических факторов риска	Депрессивные расстройства	8 (6 691)	1,45, OR	1,17–1,80	III (NA)	Низкое	1,45
Низкая масса при рождении ( $\leq 2,500$ г)	Депрессивные расстройства	21 (NA)	1,38, OR	1,16–1,65	III (NA)	Низкое	1,38
Возраст >75	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	19 (11 219)	1,35, OR	1,17–1,56	III (NA)	Низкое	1,35
СД 2 типа	Депрессивные расстройства	11 (37 964)	1,24, OR	1,09–1,40	III (NA)	Среднее	1,24
Безработица	Депрессивные расстройства	13 (40 679)	1,16, OR	1,09–1,23	III (NA)	Среднее	1,16
Употребление фруктов	Депрессивные расстройства	8 (NA)	0,85, RR	0,77–0,93	III (NA)	Низкое	0,85
Традиционный/здоровый режим	Депрессивные расстройства	17 (NA)	0,76, RR	0,68–0,86	III (NA)	Низкое	0,76
Употребление железа	Депрессивные расстройства	3 (1 045)	0,40, RR	0,24–0,65	III (NA)	Среднее	0,40
<b>Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства</b>							
Физическое насилие в детстве	Социальная фобия	4 (1 191)	2,59, OR	2,17–3,10	I (IV)	Высокое	2,59
Наличие соматического заболевания в анамнезе	ПТСР	4 (2 161)	2,29, OR	2,07–2,52	I (NA)	Высокое	2,29
Наличие психического расстройства в семье	ПТСР	12 (1 765)	1,80, OR	1,48–2,19	I (NA)	Среднее	1,80
Принадлежность к коренным американцам	ПТСР	5 (3 214)	1,47, OR	1,28–1,69	I (NA)	Высокое	1,47
Кумулятивное воздействие потенциально травмирующих событий	ПТСР	17 (3 094)	5,24, OR	3,54–7,76	II (NA)	Высокое	5,24
Тяжелая травма	ПТСР	25 (2 017)	0,66, g	0,44–0,88	II (IV)	Среднее	3,32
Столкновение с землетрясением	ПТСР	1 (2 028)	2,86, OR	2,52–3,25	II (NA)	Высокое	2,86
Женский пол	ПТСР	112 (9 137)	1,65, OR	1,45–1,87	II (NA)	Среднее	1,65
Воздействие пыток	ПТСР	10 (1 357)	4,46, OR	2,39–8,31	III (NA)	Низкое	4,46
Сексуальное насилие в детстве	Социальная фобия	5 (1 239)	3,18, OR	1,73–5,86	III (IV)	Высокое	3,18
Наличие психического заболевания в анамнезе	ПТСР	27 (1 753)	2,45, OR	1,67–3,61	III (IV)	Среднее	2,45
Гиперпротекция со стороны отца	Обсессивно-компульсивное расстройство	6 (716)	0,44, g	0,21–0,68	III (NA)	Высокое	2,24

ный результат исследования (критерий R); выполнить оценку как «по диагнозам в пределах спектра» или «по диагностическим спектрам» (критерий A); посчитать соответствующие диагностические категории и спектры МКБ-10 (критерий N); и продемонстрировать трансдиагностический класс доказательств, по крайней мере III класса, при этом он не должен быть ниже самого низкого класса исследований связей, специфичных для расстройства (критерий S). Дополни-

мый результат исследования (критерий R); выполнить оценку как «по диагнозам в пределах спектра» или «по диагностическим спектрам» (критерий A); посчитать соответствующие диагностические категории и спектры МКБ-10 (критерий N); и продемонстрировать трансдиагностический класс доказательств, по крайней мере III класса, при этом он не должен быть ниже самого низкого класса исследований связей, специфичных для расстройства (критерий S). Дополни-



**Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)**

Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
<b>Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами</b>							
Виктимизация, связанная со внешностью	Любое РПП	10 (1341)	2,91, OR	2,05–4,12	II (NA)	Среднее	2,91
Сексуальное насилие в детстве	Нервная булимия	26 (1103)	2,73, OR	1,96–3,79	II (NA)	Среднее	2,73
СДВГ	Любое РПП	12 (3618)	4,24, OR	2,62–6,87	III (NA)	Среднее	4,24
Физическое насилие в детстве	Компульсивное передавание	4 (NA)	3,10, OR	2,48–3,88	III (NA)	Среднее	3,10
Сексуальное насилие в детстве	Компульсивное передавание	7 (NA)	2,31, OR	1,66–3,20	III (NA)	Среднее	2,31
Соблюдение диеты по данным самоотчетов	Нервная булимия	7 (NA)	0,22, r	0,14–0,30	III (NA)	Среднее	2,26
Неудовлетворен- ность телом	Любое РПП	11 (NA)	0,14, r	0,11–0,17	III (NA)	Среднее	1,67
Давление со стороны по поводу необходимости быть стройным/-ой	Любое РПП	4 (NA)	0,11, r	0,08–0,14	III (NA)	Среднее	1,51
Негативный аффект	Любое РПП	11 (NA)	0,09, r	0,06–0,12	III (NA)	Среднее	1,38
Оценка по шкале Алгар на 5-й минуте <7	Нервная анорексия	33 (2 701)	1,32, OR	1,17–1,49	III (NA)	Среднее	1,32
<b>Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых</b>							
Эмоциональное насилие в детстве	Пограничное расстройство личности	27 (3 525)	28,15, OR	17,46– 53,68	II (NA)	Среднее	28,15
Неудовлетворение эмоциональных потребностей в детстве	Пограничное расстройство личности	21 (3 225)	22,86, OR	11,55– 45,22	II (NA)	Среднее	22,86
Негативный детский опыт	Пограничное расстройство личности	97 (16 098)	14,32, OR	10,80– 18,98	II (NA)	Среднее	14,32
Физическое насилие в детстве	Пограничное расстройство личности	30 (2 869)	9,30, OR	6,57– 13,17	II (NA)	Среднее	9,30
Сексуальное насилие в детстве	Пограничное расстройство личности	31 (3 748)	7,95, OR	6,21– 10,17	II (NA)	Среднее	7,95
Неудовлетворение физиологических потребностей в детстве	Пограничное расстройство личности	20 (3 072)	5,73, OR	3,21– 10,21	II (NA)	Среднее	5,73
<b>Умственная отсталость</b>							
Не выявлено факторов, подтвержденных доказательными данными I, II или III классов							
<b>Расстройства психологического развития</b>							
Прием матерью СИОЗС во время беременности*	Расстройства аутистического спектра	7 (19 670)	1,84, OR	1,60–2,11	I (II)	Среднее	1,84
Прием матерью антидепрессантов до беременности*	Расстройства аутистического спектра	7 (22 877)	1,48, RR	1,29–1,71	I (NA)	Среднее	1,48
Хроническая гипертензия у матери	Расстройства аутистического спектра	4 (22 864)	1,48, OR	1,29–1,70	I (NA)	Среднее	1,48
Гестационная гипертензия у матери	Расстройства аутистического спектра	9 (4 334)	1,37, OR	1,21–1,54	I (NA)	Среднее	1,37
Преэклампсия у матери	Расстройства аутистического спектра	10 (10 699)	1,32, RR	1,20–1,45	I (NA)	Среднее	1,32
Возраст матери ≥35 лет	Расстройства аутистического спектра	11 (>1 000)	1,31, RR	1,18–1,45	I (NA)	Низкое	1,31

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (продолжение)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
Избыточный вес у матери до/во время беременности	Расстройства аутистического спектра	5 (7872)	1,28, RR	1,19–1,36	I (II)	Низкое	1,28
Принадлежность отца к самой старшей возрастной группе vs контрольной	Расстройства аутистического спектра	20 (2 920)	1,55, OR	1,39–1,73	II (NA)	Среднее	1,55
Возраст отца >45 лет	Расстройства аутистического спектра	18 (>1000)	1,43, OR	1,33–1,53	II (III)	Высокое	1,43
Принадлежность матери к самой старшей возрастной группе vs контрольной	Расстройства аутистического спектра	19 (2 254)	1,42, OR	1,29–1,55	II (IV)	Среднее	1,42
Возраст отца 40–45 лет	Расстройства аутистического спектра	12 (>1 000)	1,37, OR	1,23–1,53	II (IV)	Высокое	1,37
Аутоиммунное заболевание у матери	Расстройства аутистического спектра	10 (9775)	1,37, OR	1,21–1,54	II (NA)	Среднее	1,37
Большой возраст отца (увеличение за 10 лет)	Расстройства аутистического спектра	17 (47 373)	1,21, OR	1,18–1,24	II (NA)	Среднее	1,21
Прием матерью парацетамола во время беременности*	Расстройства аутистического спектра	5 (>100)	1,20, RR	1,14–1,26	II (NA)	Среднее	1,20
Возраст матери 30–34	Расстройства аутистического спектра	8 (>1000)	1,14, RR	1,09–1,18	II (NA)	Низкое	1,14
Снижение слуха	Расстройства аутистического спектра	7 (4370)	14,16, RR	4,53–44,22	III (NA)	Среднее	14,16
Балл по Апгар на 5-й минуте <7	Расстройства аутистического спектра	6 (3 676)	1,67, OR	1,34 –2,09	III (NA)	Среднее	1,67
Отягощенная наследственность по псориазу	Расстройства аутистического спектра	8 (>1000)	1,59, OR	1,28–1,97	III (NA)	Среднее	1,59
Отягощенная наследственность по ревматоидному артриту	Расстройства аутистического спектра	8 (>1000)	1,51, OR	1,19–1,91	III (NA)	Среднее	1,51
Диабет у матери	Расстройства аутистического спектра	16 (8872)	1,49, RR	1,28–1,74	III (NA)	Высокое	1,49
Отягощенная наследственность по диабету 1 типа	Расстройства аутистического спектра	13 (>1000)	1,49, OR	1,23–1,81	III (NA)	Среднее	1,49
Инфекционное заболевание у матери, потребовавшее госпитализации	Расстройства аутистического спектра	3 (34 547)	1,30, OR	1,14–1,50	III (NA)	Среднее	1,30
Наследственная отягощенность по любому аутоиммунному заболеванию	Расстройства аутистического спектра	17 (1894)	1,28, OR	1,12–1,48	III (NA)	Среднее	1,28
Принадлежность отца к контрольной группе vs самой младшей возрастной группе	Расстройства аутистического спектра	15 (2295)	1,24, OR	1,12–1,37	III (NA)	Среднее	1,24
Большой возраст отца (увеличение за 10 лет)	Расстройства аутистического спектра	14 (46 025)	1,18, OR	1,10–1,26	III (NA)	Среднее	1,18
Возраст отца 35–40 лет	Расстройства аутистического спектра	16 (>1000)	1,14, OR	1,08–1,21	III (NA)	Высокое	1,14

Таблица 2. Доказательные данные о связях между негенетическими факторами риска/протективными факторами и психическими расстройствами (окончание)							
Фактор риска/ Фактор защиты	Психическое расстройство	Количество отдельных исследований (случаев)	Сила связи, показатель	95% CI	Класс доказательности (класс доказательности в проспективном исследовании)	Качество (по AMSTAR)	eOR
<b>Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте</b>							
Ожирение у матери до беременности	СДВГ	11 (40 880)	1,63, OR	1,49–1,77	I (I)	Низкое	1,63
Экзема в детстве	СДВГ	6 (10 636)	1,31, OR	1,20–1,44	I (IV)	Низкое	1,31
Гипертензия у матери во время беременности	СДВГ	8 (37 128)	1,29, OR	1,22–1,36	I (NA)	Высокое	1,29
Преэклампсия у матери	СДВГ	6 (>1000)	1,28, OR	1,21–1,35	I (NA)	Высокое	1,28
Прием парацетамола матерью во время беременности*	СДВГ	8 (>1000)	1,25, RR	1,17–1,34	I (I)	Высокое	1,25
Курение матери во время беременности	СДВГ	20 (50 044)	1,60, OR	1,45–1,76	II (II)	Высокое	1,60
Астма в детстве	СДВГ	11 (32 539)	1,51, OR	1,40–1,63	II (NA)	Высокое	1,51
Избыток массы тела у матери до/во время беременности	СДВГ	9 (23 525)	1,28, OR	1,21–1,35	II (I)	Низкое	1,28
Преждевременные роды	СДВГ	11 (1542)	1,84, OR	1,36–2,49	III (NA)	Высокое	1,84
Стресс у матери во время беременности	СДВГ	8 (25 547)	1,72, OR	1,27–2,34	III (NA)	Высокое	1,72
Прием матерью СИОЗС до беременности*	СДВГ	3 (39 097)	1,59, RR	1,23–2,06	III (NA)	Высокое	1,59
Прием матерью антидепрессантов, не относящихся к СИОЗС, во время беременности*	СДВГ	6 (23 064)	1,50, RR	1,24–1,82	III (NA)	Высокое	1,50
Прием матерью СИОЗС во время беременности**	СДВГ	5 (56 502)	1,37, RR	1,16–1,63	III (NA)	Высокое	1,37
Возраст ребенка младше чем 4 мес по сравнению с одноклассниками	СДВГ	30 (>1 000)	1,36, RR	1,25–1,47	III (NA)	Высокое	1,36
Диабет у матери	СДВГ	2 (>1000)	1,36, HR	1,19–1,55	III (NA)	Высокое	1,36
Оценка по Апгар на 5-й минуте <7	СДВГ	7 (37 414)	1,30, OR	1,11–1,52	III (NA)	Высокое	1,30
Высокая частота использования матерью мобильного телефона во время беременности	СДВГ	5 (6922)	1,29, OR	1,12–1,48	III (NA)	Низкое	1,29
Кесарево сечение	СДВГ	14 (92 426)	1,17, OR	1,08–1,26	III (NA)	Высокое	1,17
Тазовое/поперечное предлежание	СДВГ	5 (29 051)	1,14, OR	1,06–1,22	III (NA)	Высокое	1,14
AMSTAR – Инструмент оценки качества систематических обзоров (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews), OR – отношение шансов (odds ratio), RR – относительный риск (risk ratio), IRR – коэффициент заболеваемости (incidence rate ratio), HR – отношение рисков (hazard ratio), eOR – эквивалентное отношение шансов (equivalent OR), NA – недоступен, СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, РПП – расстройство пищевого поведения, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, * – отмечено или предполагается влияние вмешивающихся факторов.							

тельно указан трансдиагностический класс доказательности по результатам проспективных исследований, чтобы продемонстрировать обобщаемость трансдиагностического фактора (критерий D).

Третий анализ был основан на систематическом описании результатов.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### База данных

В целом получена 1361 запись, проверено 800 подходящих статей и 14 зонтичных обзоров, удовлетворявших критериям<sup>6,15,27,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42</sup> (см. Рисунок 1). Подходящие зонтичные обзоры были опубликованы в период с 2017 по 2021 г., также были рассмотрены отдельные исследования, опубликованные с 1995 по 2020 гг.; 14 подходящих зонтичных обзоров (таблица 1) включали 390 метаанализов. Среднее количество метаанализов на один зонтичный обзор составило 26 (межквартильный размах: 9–43).

### Доказательства связи между факторами риска/защиты и психическими расстройствами

Всего было проанализировано 1180 связей между предполагаемыми факторами риска или защитными факторами и психическими расстройствами. Из них 497 оказались незначимыми и 507 относились к IV классу. Таким образом, осталось 176 факторов риска/защиты I–III классов, которые были включены в настоящее исследование. Двадцать одна связь соответствовала I или II классу перспективных дизайнов (самые надежные ассоциации). В Таблице 2 обобщены данные о взаимосвязях факторов риска/защиты и психических расстройств, стратифицированные по диагностическим блокам МКБ-10.

### Органические, включая симптоматические, психические расстройства

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 21 связи при различных типах деменции, при болезни Альцгеймера или сосудистой деменции<sup>27</sup>. Семь связей были подтверждены доказательствами I класса (Таблица 2). В эти ассоциации вовлечены 4 фактора риска: сахарный диабет 2 типа – СД 2 типа (для сосудистой деменцией RR=2,28, для болезни Альцгеймера RR=1,54); депрессия (для любого типа деменции RR=1,99); депрессия в пожилом возрасте (для любого типа деменции RR=1,85 и для болезни Альцгеймера RR=1,65); низкая частота социальных контактов (для любого типа деменции RR=1,57); и использование бензодиазепинов (для любого типа деменции деменцией, RR=1,49; вероятно, связано с нарушениями сна и хронической тревожностью с депрессией или без нее).

Четыре связи были подтверждены доказательствами II класса (см. Таблицу 2). К ним относились 2 фактора риска, а именно депрессия в любом возрасте (для болезни Альцгеймера, RR=1,77) и СД 2 типа (для любого типа деменции, RR=1,60); и 2 протективных фактора, а именно наличие рака в анамнезе (для болезни Альцгеймера, HR=0,62, возможно, из-за систематической ошибки выжившего) и высокая физическая активности (для болезни Альцгеймера, HR=0,62).

Десять связей были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2), включающими 6 факторов риска (ожирение в зрелом возрасте, низкий уровень образования, воздействие низкочастотных электромагнитных полей, воздействие алюминия, депрессия в детстве и герпетическая инфекция); и 3 защитных фактора (прием статинов, высокая физическая активность и прием нестероидных противовоспалительных препаратов).

В проспективном анализе все факторы с классом доказательности I и II сохранили уровень доказательности. Для факторов с доказательствами III класса данные проспективного анализа отсутствуют (см. Таблицу 2).

### Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 12 связей между расстройствами, связанных с употреблением табака, расстройствами, связанных с употреблением алкоголя и расстройствами, связанных с употреблением опиоидов<sup>38,41</sup>. Ни одна из связей не была подтверждена доказательствами I класса. Только одна связь была подтверждена доказательствами II класса: курение табака рассматривается как фактор риска расстройств, связанных с употреблением опиоидов (OR=3,07).

Одиннадцать связей были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2), включая 8 факторов риска и 2 протективных фактора. Тремя факторами риска расстройств, связанных с употреблением табака, были: наличие синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), курение в среде сверстников и курение в фильмах; пятью факторами риска расстройств, связанных с употреблением алкоголя, были: проявления импульсивных личностных черт в колледже, школе или подростковом сообществе, наличие алкоголя у родителей и экстернализированные симптомы в подростковом возрасте. Двумя протективными факторами были выживание после рака в детстве (для расстройств, связанных с употреблением алкоголя и табака) и более строгие родительские правила в отношении алкоголя (для расстройств, связанных с употреблением алкоголя).

Проспективный анализ показал сохранения II класса доказательности для связи курения как фактора риска расстройств, связанных с употреблением опиоидов. По остальным факторам III класса доказательности данные проспективного анализа не были доступны (см. Таблицу 2).

### Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 22 связей с различными неорганическими психотическими расстройствами и расстройствами шизофренического спектра<sup>15,33</sup>. Только 3 связи были подтверждены доказательствами I класса (см. Таблицу 2). Все они включали факторы риска: клиническое состояние высокого риска развития психоза (для всех неорганических психотических расстройств, OR=9,32), этническая принадлежность к афро-карибскому населению в Англии (для всех неорганических психотических расстройств, IRR=4,87) и наличие акушерских осложнений (для расстройств шизофренического спектра, OR=1,97).

Девять связей были подтверждены доказательствами II класса (см. Таблицу 2). Семь из них связаны с факторами риска, а именно с малыми физическими аномалиями (g=0,92), характерной ангедонией (g=0,82), принадлежностью к этническим меньшинствам в районе с низкой этнической плотностью (IRR=3,71) и иммигрантам второго поколения (IRR=1,68), для любых неорганических психотических расстройств; употребление каннабиноидов (OR=3,90), стрессовые события (OR=3,11) и неблагоприятный детский опыт (OR=2,80) для расстройств шизофренического спектра. Две связи представляли собой защитные факторы: IQ в преморбиде (g Хеджеса=-0,42) и способность к обонятельной идентификации (g Хеджеса=-0,91) для всех неорганических психотических расстройств.

Десять ассоциаций были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2). Все были связаны с факторами риска: социальная изоляция в детстве, курение табака, принадлежность к иммигрантам из Северной Африки в Европе, степень урбанизации, принадлежность к этническому меньшинству в районе с высокой этнической плотностью, принадлежность к иммигрантам в первом поколении, наличие IgG к *Toxoplasma gondii*, неправорукость, возраст отца более 35, и рождение в период «зима-весна» в Северном полушарии.

Проспективный анализ факторов риска с I классом доказательности показал, что только клиническое состояние высокого риска развития психоза сохранило уровень доказательности, в то время как отмечено снижение значимости этнической принадлежности к афро-карибскому населению в Англии до IV класса доказательности, а для акушерских осложнений – уровень доказательности не установлен. Что касается доказательств II класса, проспективный анализ факторов риска показал, что употребление каннабиноидов и негативный детский опыт сохранили уровень доказательности, в то время как отмечено снижение уровня доказательности для принадлежности к этническим меньшинствам в районе с низкой этнической плотностью и иммигрантам во втором поколении до IV класса. Отмечено понижение одного фактора защиты II класса, IQ в преморбиде, до IV класса доказательности. Для остальных факторов II класса уровень доказательности в проспективных исследованиях отсутствовал.

Проспективный анализ факторов риска III класса показал, что только степень урбанизации сохранила уровень доказательности, в то время как отмечалось понижение значимости социальной изоляции в детстве, принадлежности к иммигрантам из Северной Африки в Европе, этническому меньшинству в районе с высокой этнической плотностью, иммигрантам в первом поколении и наличия IgG к *Toxoplasma gondii* до IV класса. Уровень доказательности остальных факторов снизился до незначительного уровня, либо уровень доказательности был недоступен (см. Таблицу 2).

### **Расстройства настроения (аффективные расстройства)**

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка сорока восьми связей с депрессивными или биполярными расстройствами<sup>32,34</sup>. Девять ассоциаций были подтверждены доказательствами I класса (см. Таблицу 2). Из них 6 были факторами риска депрессивных расстройств: вдовство (OR=5,59), сексуальная дисфункция (OR=2,71), наличие четырех или пяти факторов метаболического риска (OR=2,06), физическое насилие в детстве (OR=1,98), высокая рабочая нагрузка (OR=1,77) и ожирение (OR=1,35). Выделен один фактор риска биполярного расстройства: синдром раздраженного кишечника (OR=2,48). Два фактора оказались факторами протекции от депрессивных расстройств: наличие цинка в диете (RR=0,65) и употребление чая (RR=0,68).

Шестнадцать связей были подтверждены доказательствами II класса (см. Таблицу 2). К ним относятся девять факторов риска депрессивных расстройств: синдром сухого глаза с синдромом Шегрена (OR=4,25), эмоциональное насилие в детстве (OR=2,78), насилие со стороны интимного партнера в отношении женщин (RR=2,57), сексуальное насилие в детстве (OR=2,42), принадлежность к ветеранам войны в Персидском заливе (OR=2,37), наличие трех метаболических факторов риска (OR=1,99), псориаз (OR=1,64), метаболический синдром (OR=1,42) и малоподвижный образ жизни (RR=1,25). Выявлено 5 факторов риска депрессивных расстройств в пожилом возрасте: плохое физиче-

ское здоровье (OR=4,08), наличие хронического заболевания (OR=2,59), плохое зрение (OR=1,94), нарушения сна (RR=1,92) и низкий уровень образования (OR=1,58). Астма оказалась фактором риска развития депрессивных расстройств в детстве (OR=2,08). Также выявлен один фактор риска биполярного расстройства: негативный детский опыт (OR=2,86).

Двадцать три связи были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2). К ним относятся десять факторов риска депрессивных расстройств: отсутствие заботы в детстве, бессонница, хронические заболевания легких, синдром сухого глаза без синдрома Шегрена, дефицит витамина D, воздействие террористических актов, наличие 2 метаболических факторов риска, низкий вес при рождении ( $\leq 2500$  г), СД 2 типа и безработица. Выявлен один фактор риска депрессивных расстройств в детстве (жестокое обращение) и 7 факторов риска депрессивных расстройств в пожилом возрасте (диабет, болезни сердца, нарушения слуха, возраст старше 65 лет, проживание в одиночестве, возраст старше 85 и возраст старше 75). Установлено 2 фактора риска биполярного расстройства: астма и ожирение. Также выявлены 3 фактора защиты от депрессивных расстройств: употребление фруктов, традиционный/здоровый режим питания и употребление железа.

Проспективный анализ доказательств I класса показал, что 6 факторов риска депрессивных расстройств – вдовство, сексуальная дисфункция, наличие 4 или 5 метаболических факторов риска, физическое насилие в детстве, высокая рабочая нагрузка и ожирение – сохранили уровень доказательности, в то время как отмечено понижение уровня доказательности наличия цинка в диете и употребления чая, а также наличия синдрома раздраженного кишечника, который был связан с биполярным расстройством, до незначительного уровня, либо уровень доказательств отсутствовал. Что касается доказательств II класса, проспективный анализ показал, что 2 фактора риска депрессивных расстройств (сексуальное насилие в детстве и наличие трех метаболических факторов риска) и один фактор риска депрессивных расстройств в пожилом возрасте (нарушения сна) остались на том же уровне доказательности. У 2 факторов риска депрессивных расстройств II класса (эмоциональное насилие в детстве и метаболический синдром) и двух факторов риска депрессивных расстройств в пожилом возрасте (хронические заболевания и низкий уровень образования) уровень доказательности снизился до III или IV классов. Для остальных факторов II класса уровень доказательности в проспективных исследованиях был недоступен. Что касается доказательств III класса, проспективный анализ показал, что один фактор риска депрессивных расстройств (дефицит витамина D) сохранил уровень доказательности, в то время как значение всех остальных факторов снизилось до незначительного уровня, либо уровень доказательности не был установлен (см. Таблицу 2).

### **Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства**

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 выполнена оценка двенадцати связей с тремя психическими расстройствами – социальной фобией, обсессивно-компульсивным расстройством и посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР)<sup>6,36</sup>. Четыре связи были подтверждены доказательствами I класса (см. Таблицу 2). Они включали один фактор риска социальной фобии, а именно физическое насилие в детстве (OR=2,59); и 3 фактора риска посттравматического стрессового расстройства: наличие соматического заболевания в анамнезе (OR=2,29), наличие психического расстройства в семье (OR=1,80) и принадлежность к коренным американцам (OR=1,47).

Четыре связи были подтверждены доказательствами II класса (см. Таблицу 2). Все они были связаны с факторами риска посттравматического стрессового расстройства: кумулятивным воздействием потенциально травмирующих событий (OR=5,24), тяжелой травмы (g Хеджеса=0,66), столкновением с землетрясением (OR=2,86) и принадлежностью к женскому полу (OR=1,65).

Четыре связи были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2), в том числе 2 фактора риска посттравматического стрессового расстройства (воздействие пыток и наличие психиатрического заболевания в анамнезе); один фактор риска социальной фобии (сексуальное насилие в детстве); и один фактор риска обсессивно-компульсивного расстройства (чрезмерная опека со стороны отца).

В результате проспективного анализа факторов I класса доказательности ни один из них не сохранил свой класс. Отмечено понижение значимости физического насилия в детстве как фактора риска социальной фобии до IV класса доказательности, в то время снижение значимости других факторов отмечалось до незначительного уровня, или расчет был невозможен или недоступен. Что касается доказательств II класса, проспективный анализ показал, что значение тяжести травмы как фактор риска посттравматического стрессового расстройства снизилось до IV класса доказательности. Проспективный анализ данных III класса показал снижение значимости наличия психиатрического диагноза как фактора риска посттравматического стрессового расстройства и сексуального насилия в детстве как фактора риска социальной фобии до IV класса. По остальным факторам данные II и III классов доказательности в проспективном анализе отсутствуют (см. Таблицу 2).

### ***Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами***

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 10 связей с расстройствами пищевого поведения (любое расстройство пищевого поведения, нервная булимия, нервная анорексия, переедание)<sup>40</sup>. Ни одна из связей не была подтверждена доказательствами I класса. Две связи были подтверждены доказательствами I класса II класса (см. Таблицу 2) и включают 2 фактора риска: виктимизацию, связанную с внешностью (при любом расстройстве пищевого поведения, OR=2,91), и сексуальное насилие в детстве (при нервной булимии, OR=2,73).

Восемь связей были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2), включая СДВГ, физическое и сексуальное насилие в детстве, соблюдение диеты по данным самоотчетов, неудовлетворенность телом, давление со стороны по поводу необходимости быть стройным/ой, негативный аффект и оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <7.

Нет данных проспективного анализа ни по одному из факторов (см. Таблицу 2).

### ***Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых***

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 6 связей с пограничным расстройством личности<sup>42</sup>. Все связи подтверждены доказательствами II класса, включая эмоциональное (OR=28,15), физическое (OR=9,30) и сексуальное (OR=7,95) насилие; неудовлетворение эмоциональных (OR=22,86) и физиологических (OR=5,73) потребностей ребенка; и негативный детский опыт (OR=14,32) (см. Таблицу 2).

Уровень доказательности при проспективном исследовании не был доступен.

### ***Умственная отсталость***

Факторов риска умственной отсталости I–III класса доказательности не выявлено.

### ***Расстройства психологического развития***

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 26 связей с расстройствами аутистического спектра<sup>35</sup>. Семь связей были подтверждены доказательствами I класса (см. Таблицу 2). К ним относятся 7 факторов риска: прием матерью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) во время беременности (OR=1,84, вероятно, влияние вмешивающихся факторов, в частности, основное заболевание матери), прием антидепрессантов матерью до беременности (RR=1,48, вероятно, влияние вмешивающихся факторов, аналогично предыдущему пункту), хроническая гипертензия у матери (OR=1,48), гестационная гипертензия у матери (OR=1,37), преэклампсия у матери (RR=1,32), возраст матери ≥35 лет (RR=1,31) и избыточный вес матери до/во время беременности (RR=1,28).

Восемь связей были подтверждены доказательствами II класса (см. Таблицу 2), и все они были связаны с факторами риска. К ним относились принадлежность отца к самой старшей возрастной группе vs контрольной (OR=1,55), возраст отца >45 лет (OR=1,43), принадлежность матери к самой старшей возрастной группе vs контрольной (OR=1,42), возраст отца 40–45 лет (OR=1,37), наличие аутоиммунного заболевания у матери (OR=1,37), более высокий возраст отца (увеличение за 10 лет) (OR=1,21), прием парацетамола матерью во время беременности (RR=1,20, вероятно, влияние вмешивающихся факторов, таких как сопутствующее заболевание матери, воспаление или инфекция) и возраст матери 30–34 года (RR=1,14).

Одиннадцать связей были подтверждены доказательствами III класса (см. Таблицу 2), они также соотносились с факторами риска: нарушения слуха, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <7, наличие отягощенной наследственности по псориазу и ревматоидному артриту, диабет у матери, наличие отягощенной наследственности по диабету I типа, инфекционное заболевание у матери, потребованное госпитализации, наличие отягощенной наследственности по аутоиммунному заболеванию, принадлежность отцов к контрольной группе vs самой младшей возрастной группе, более высокий возраст матери (увеличение за 10 лет) и возраст отца 35–40 лет.

При проспективном анализе данных I класса показано, что ни один из факторов риска не сохранил уровень доказательности. Уровень значимости приема СИОЗС матерью во время беременности (вероятно, влияние вмешивающихся факторов) и избыточного веса матери до/во время беременности снизился до II класса доказательств, в то время уровень остальных факторов I класса снизился до несущественного уровня или проспективных доказательств не было. Проспективный анализ доказательств II класса показал, что ни один из факторов не сохранил уровень доказательности. Значение возраста отца >45 лет, принадлежности матери к самой высокой возрастной группе vs контрольной и возраста отца 40–45 лет снизились до III или IV классов. Для остальных факторов доказательств II класса и всех факторов доказательств III класса данные проспективного анализа недоступны (см. Таблицу 2).

### ***Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте***

В рамках данного диагностического блока МКБ-10 проведена оценка 19 ассоциаций с СДВГ<sup>37</sup>. Доказательствами

I класса были подтверждены 5 связей (см. Таблицу 2), все включали факторы риска: ожирение у матери до беременности (OR=1,63), экзема в детстве (OR=1,31), гипертония у матери во время беременности (OR=1,29), преэклампсия у матери (OR=1,28) и прием парацетамола матерью во время беременности (OR=1,25, вероятно, влияние вмешивающихся факторов).

Доказательными данными II класса (см. Таблицу 2) были подтверждены 3 связи, включающие 3 фактора риска: курение матери во время беременности (OR=1,60), астма в детстве (OR=1,51) и избыточный вес матери до/во время беременности (OR=1,28).

Одиннадцать связей, все из которых связаны с факторами риска, были подтверждены доказательными данными III класса (см. Таблицу 2). К ним относились преждевременные роды, стресс у матери во время беременности, прием матерью СИОЗС до беременности, прием матерью антидепрессантов, не относящихся к СИОЗС, во время беременности, прием матерью СИОЗС во время беременности (вероятно, влияние вмешивающихся факторов), возраст ребенка младше 4 мес по сравнению с одноклассниками, диабет у матери, оценка по шкале Апгар на 5-й минуте <7, высокая частота использования матерью мобильного телефона во время беременности, кесарево сечение и тазовое предлежание/поперечное предлежание.

Проспективный анализ данных I класса показал, что ожирение у матери до беременности и приема парацетамола матерью во время беременности (вероятно, влияние вмешивающихся факторов) сохранили уровень доказательности, в то время как значение экземы в детстве снизилось до IV класса, и не были доступны данные проспективного анализа по остальным факторам. В отношении доказательств II класса проспективный анализ показал, что курение матери во время беременности сохранило уровень доказательности, в то время как класс доказательности для избыточного веса матери до/во время беременности вырос до I (больше не наблюдались эффекта малых исследований). Для остальных факторов доказательности II класса и всех факторов III класса данные проспективного анализа были недоступны (см. Таблицу 2).

### Оценка качества

Согласно оценке с использованием AMSTAR исследования 58 связей (32,9%) соответствовали высокому качеству, 86 (48,9%) – среднему качеству, а 32 (18,2%) – низкому качеству (см. Таблицу 2).

### Доказательные данные о трансдиагностических факторах риска/защиты

Восемнадцать факторов риска имели единообразное определение в зонтичных обзорах и были связаны с различными психическими расстройствами, что позволило нам объединить их и проверить на соответствие критериям TRANSD (Таблица 3).

Сексуальное насилие в детстве соответствовало трансдиагностическим критериям TRANSD по крайней мере в отношении пяти психических расстройств: пограничное расстройство личности<sup>42</sup>, нервная булимия<sup>40</sup>, компульсивное переедание<sup>40</sup>, депрессивные расстройства<sup>34</sup> и социальная фобия<sup>36</sup> (II класс доказательности; OR=3,92).

Физическое насилие в детстве соответствовало трансдиагностическим критериям TRANSD как минимум в отношении 4 психических расстройств: депрессивные расстройства<sup>34</sup>, социальная фобия<sup>36</sup>, пограничное расстройство личности<sup>42</sup> и компульсивное переедание<sup>40</sup> (II класс доказательности; OR=4,82).

Негативный детский опыт был связан как минимум с тремя психическими расстройствами: пограничным расстрой-

ством личности<sup>42</sup>, биполярным расстройством<sup>32</sup> и расстройствами шизофренического спектра<sup>33</sup> (II класс доказательности; OR=13,83). Однако биполярное расстройство не соответствовало критерию «Т» структуры TRANSD, поскольку «золотой стандарт» МКБ/DSM не был признан<sup>32</sup>.

Оценка на 5-й минуте по шкале Апгар <7 соответствовала трансдиагностическим критериям TRANSD для трех психических расстройств: расстройств аутистического спектра<sup>35</sup>, нервной анорексии<sup>40</sup> и СДВГ<sup>37</sup> (III класс доказательности; OR=1,27).

Сахарный диабет 2 типа был связан с болезнью Альцгеймера<sup>27</sup>, сосудистой деменцией<sup>27</sup> и депрессивными расстройствами<sup>34</sup> (доказательства II класса; OR=1,53); ожирение было связано с депрессивными расстройствами<sup>34</sup>, биполярным расстройством<sup>32</sup> и деменцией любого типа<sup>27</sup> (II класс доказательности; OR=1,58). Однако они не соответствовали Т-критерию TRANSD<sup>27,32,34</sup>.

Астма была связана с депрессивными расстройствами в детстве<sup>34</sup>, биполярным расстройством<sup>32</sup> и СДВГ<sup>37</sup> (II класс доказательности; OR=1,79). Однако биполярное расстройство не соответствовало Т-критерию TRANSD<sup>32</sup>. Несколько других факторов риска были связаны как минимум с двумя психическими расстройствами, что показано в Таблице 3.

После проведения проспективного анализа балл оценка на 5-й минуте по шкале Апгар <7 сохранила III класс доказательности, в то время как для СД 2 типа отмечалось снижение с II до III класса. Проспективные данные по остальным трансдиагностическим факторам, имеющим связи как минимум с тремя психическими расстройствами, были недоступны.

### Доказательные данные по факторам, которые могут выступать и как фактор риска, и как фактор защиты при различных психических расстройствах

Не обнаружено факторов, которые могут выступать и как фактор риска, и как фактор защиты при различных психических расстройствах. Выявлены только реципрокные операционализации одного и того же фактора, указывающие на повышение риска или защитный эффект (например, высокая физическая активность vs малоподвижный образ жизни или употребление алкоголя родителями vs более строгие родительские правила в отношении алкоголя).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Это самый крупный доступный на сегодняшний день систематический атлас факторов риска психических расстройств, основанный на доказательных данных. Его главное преимущество – строгая оценка достоверности доказательных данных, необходимая для преодоления ряда систематических ошибок в этиопатогенетических исследованиях. Кроме того, наш подход учитывал продолжительность жизни и охватывал периоды от пре/перинатального до детства, зрелости и старости.

Первый общий вывод заключается в том, что 176 связей между факторами риска/защиты и психическими расстройствами соответствуют критериям I–III класса доказательности. Эти связи отражены в крупномасштабных обсервационных исследованиях, проведенных во всем мире, и, таким образом, представляют собой консолидированные сигнатуры риска психических расстройств и противодействуют кризису репликации<sup>43</sup> и научному пессимизму в психиатрии.

В то же время важно признать, что ассоциация не обязательно является причинно-следственной связью. В частности, обратная причинно-следственная связь способна за-

Таблица 3. Доказательные данные о трансдиагностических факторах риска					
Фактор	Психические расстройства	Трансдиагностический класс доказательности (класс по результатам проспективного анализа)	Трансдиагностическое отношение шансов (95% CI)	Количество отдельных исследований (случаев)	Соответствие критериям TRANSD
Сексуальное насилие в детстве	Пограничное расстройство личности	II (NA)	3,92 (3,33-4,61)	83 (>10 676)	Да
	Нервная булимия				
	Компульсивное переедание				
	Депрессивные расстройства				
Физическое насилие в детстве	Социальная фобия	II (NA)	4,82 (3,92-5,91)	48 (>7 946)	Да
	Депрессивные расстройства				
	Пограничное расстройство личности				
	Компульсивное переедание				
Негативный детский опыт	Пограничное расстройство личности	II (NA)	13,83 (10,49-18,23)	144 (24 982)	Да (только для 2 расстройств)
	Биполярное расстройство				
	Расстройства шизофренического спектра				
Оценка по Апгар на 5-й минуте <7	Расстройства аутистического спектра	III (III)	1,27 (1,11-1,46)	46 (43 791)	Да
	Нервная анорексия				
	СДВГ				
Сахарный диабет 2 типа	Болезнь Альцгеймера	II (III)	1,53 (1,39-1,69)	46 (42 897)	Нет
	Сосудистая деменция				
	Депрессивные расстройства				
Ожирение	Депрессивные расстройства	II (NA)	1,58 (1,40-1,79)	22 (21 846)	Нет
	Биполярное расстройство				
	Деменция любого типа				
Астма	Депрессивные расстройства в детском возрасте	II (NA)	1,79 (1,62-1,97)	22 (85 725)	Да (только для 2 расстройств)
	Биполярное расстройство				
	СДВГ				
Низкий уровень образования	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте	II (NA)	1,68 (1,46-1,93)	40 (19 359)	Нет
	Болезнь Альцгеймера				
СДВГ	Любое расстройство пищевого поведения	III (NA)	3,58 (2,50-5,14)	16 (>3 618)	Да
	Расстройства вследствие употребления табака				
Курение табака	Расстройства вследствие употребления опиоидов	II (II)	2,61 (2,04-3,33)	27 (>2 447)	Нет
	Расстройства шизофренического спектра				
Эмоциональное насилие в детстве	Пограничное расстройство личности	II (NA)	15,22 (10,02-23,10)	35 (7 637)	Да
	Депрессивные расстройства				
Снижение слуха	Расстройства аутистического спектра	III (NA)	4,98 (2,17-11,45)	14 (8,818)	Нет
	Депрессивные расстройства в пожилом возрасте				

труднить проведение<sup>44</sup>. Соответственно, оценка временного интервала между воздействием и исходом является одним из основных критериев Bradford Hill, который следует учитывать при решении сложного вопроса о наличии причинно-следственной связи или простой ассоциации<sup>45,46</sup>. Эта потенциальная систематическая ошибка

контролировалась с помощью анализа чувствительности. Некоторые факторы были дополнительно исключены из-за систематической ошибки выжившего (например, наличие рака в анамнезе<sup>27</sup>). Другие были исключены из-за обнаружения влияния вмешивающихся факторов, как описано в предыдущих общих обзорах и метаанализах<sup>21,47</sup> (на-



Таблица 3. Доказательные данные о трансдиагностических факторах риска (окончание)

Фактор	Психические расстройства	Трансдиагностический класс доказательности (класс по результатам проспективного анализа)	Трансдиагностическое отношение шансов (95% CI)	Количество отдельных исследований (случаев)	Соответствие критериям TRANSD
Преэклампсия у матери	Расстройства аутистического спектра	I (II)	1,29 (1,22–1,36)	16 (>11 699)	Да
	СДВГ				
Прием парацетамола матерью во время беременности*	Расстройства аутистического спектра	II (II)	1,23 (1,17–1,28)	13 (>2000)	Да
	СДВГ				
Прием СИОЗС матерью во время беременности*	Расстройства аутистического спектра	I (II)	1,62 (1,44–1,82)	12 (76 112)	Да
	СДВГ				
Избыток массы тела у матери до/во время беременности	Расстройства аутистического спектра	I (I)	1,26 (1,22–1,30)	14 (31 397)	Нет
	СДВГ				
Диабет у матери	Расстройства аутистического спектра	III (III)	1,44 (1,27–1,65)	18 (>9872)	Нет
	СДВГ				
Выживание после рака в детстве	Расстройства вследствие употребления табака	III (NA)	0,61 (0,50–0,75)	9 (3412)	Нет
	Расстройства вследствие употребления алкоголя				

СДВГ – синдром дефицита внимания/ гиперактивности, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, NA – недоступен, \*отмечено или предполагается влияние вмешивающихся факторов.

пример, прием СИОЗС матерью до и во время беременности<sup>35,37</sup>, прием антидепрессантов матерью до беременности<sup>35</sup>, прием матерью антидепрессантов, не относящихся к СИОЗС, во время беременности<sup>37</sup>) или признания вероятным такого искажения (прием бензодиазепинов<sup>27</sup>, прием парацетамола матерью во время беременности<sup>35,37</sup>). Мы обнаружили, что 26 связей, относящихся к 20 факторам риска и одному протективному фактору, сохранили убедительную или достаточно убедительную достоверность (т.е. I или II классы) в проспективных анализах. Предоставление таких надежных знаний необходимо для более подробной характеристики психических расстройств, которая может помочь преодолеть текущие диагностические ограничения<sup>48,49,50</sup> и является предпосылкой для формирования доказательных подходов к профилактике и раннему вмешательству<sup>51,52</sup>, поскольку большинство выявленных факторов риска являются, по крайней мере в теории, модифицируемыми.

В частности, мы обнаружили, что СД 2 типа, депрессия и низкая частота социальных контактов неизменно связаны с деменцией. Эти факторы следует систематически оценивать у пожилых людей, и их можно рассматривать как направление для совершенствования стратегий лечения на ранних этапах деменции. В то же время наш вывод о защитной роли высокой физической нагрузки согласуется с метааналитическими данными о том, что это физическая нагрузка положительно влияет на некоторые исходы деменции, такие как двигательная активность и повседневное функционирование<sup>53</sup>.

Помимо деменции, ухудшение физического здоровья свелось в общий ключевой кластер, включающий наличие трех или четырех-пяти факторов метаболического риска и ожирение, связанных с депрессивными расстройствами; избыточный вес матери до/во время беременности, связанный с расстройствами аутистического спектра; а также избыточный вес или ожирение матери до/во время беременности, связанные с СДВГ. Эти результаты отражают тесную взаимосвязь между факторами окружающей среды и ран-

ним развитием мозга, а также тесную взаимосвязь умственной и физической сфер<sup>54</sup>. Последнее свидетельствует о том, что усилия и затраты на профилактическое и раннее вмешательство «в числителе», можно компенсировать за счет ряда параметров психического и соматического здоровья «в знаменателе». Физическая активность рекомендуется<sup>55</sup> для улучшения исходов при ряде психических расстройств, включая расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ<sup>56</sup>, а также показана для сохранения физического здоровья людей с психическими расстройствами<sup>57</sup>. Развивающаяся область психиатрии образа жизни рекомендует физическую активность наряду с другими «факторами образа жизни» даже за пределами клинических групп населения в качестве универсального инструмента формирования стратегий в области общественного здравоохранения<sup>58</sup>.

Связанный с этим домен риска указывает на потенциальное влияние сокращения курения табака<sup>41</sup> или курения матери во время беременности<sup>37</sup> для предотвращения расстройств, связанных с употреблением опиоидов и СДВГ соответственно; аналогично сокращение употребления каннабиноидов<sup>33</sup> представляется доступным важным подходом к профилактике психозов<sup>59</sup>. Эффективное общественное здравоохранение (например, организационные меры на уровне аптек<sup>60</sup>), психообразование<sup>61</sup> и фармакологическое лечение (например, варениклин<sup>62,63,64</sup>) способны сократить уровень курения табака, но пока еще нет консолидированных мер, направленных на сокращение курения среди матерей<sup>65</sup> или употребления каннабиноидов<sup>66,67</sup>.

Еще один кластер включает факторы риска, связанные со стрессовыми факторами окружающей среды, при этом негативный детский опыт связан с развитием психозов, а вдовство, физическое или сексуальное насилие в детстве, а также высокая нагрузка на работе – с депрессивными расстройствами. Высказано предположение, что ранние травматические переживания связаны с провоспалительным статусом в зрелом возрасте и специфическими воспалительными профилями в зависимости от типа травмы<sup>68</sup>.

К сожалению, текущих данных недостаточно, чтобы рекомендовать конкретные вмешательства для предотвращения раннего травматического опыта<sup>69</sup>. В будущих исследованиях следует уделять приоритетное внимание действиям на уровне населения по социальным детерминантам психического здоровья (демографические, экономические, общинные, экологические, социальные и культурные аспекты), чтобы заменить негативные циклы бедности, жестокого обращения, насилия, экологической деградации и высокого личного стресса циклами, благотворными для психического здоровья, благополучия и устойчивого развития<sup>52,70</sup>.

Другой важный вывод заключается в том, что наиболее сильным фактором риска I класса, сохранившим значимость при проспективном анализе, было клиническое состояние высокого риска развития психоза<sup>15,71</sup> с eOR около 9. Тем не менее это состояние следует концептуализировать как маркер риска, поскольку оно представляет собой результат различных взаимодействующих факторов риска<sup>72,73</sup>, которые куммулируются на этапе набора<sup>74</sup> этих людей. Состояние высокого клинического риска развития психоза также является прототипом продромальных состояний<sup>75</sup>, для которых границы с началом самого расстройства могут стать размытыми<sup>76,77,78,79</sup>.

Согласно методологическим рекомендациям OR более 4,72 следует рассматривать как большой (при условии, что уровень распространенности психических расстройств среди не подвергшихся воздействию составляет от 1% до 5%)<sup>80</sup>. Подавляющее большинство идентифицированных факторов I–III классов (независимо от проспективного анализа чувствительности) имели лишь небольшой или средний размер эффекта, за некоторыми исключениями, в основном касающихся детского травматического опыта. Это открытие указывает на то, что в будущих этиопатогенетических исследованиях необходимо отойти от однофакторного анализа и дополнить прогнозирование полигенного риска за счет многовариантных измерений воздействия окружающей среды на одних и тех же людей.

Фактически психические расстройства проявляют как эквивифинальность (несколько факторов могут привести к одному и тому же расстройству), так и мультифинальность (один и тот же этиологический фактор может приводить к различным психическим расстройствам). Например, недавние исследования геномных ассоциаций, вариантов числа копий и секвенирования экзома выявили общие генетические локусы риска для шизофрении, биполярного расстройства и аутизма, что указывает на широкую генетическую уязвимость к психическим расстройствам (т.е. генетическую плейотропию)<sup>81,82</sup>. С другой стороны, в последнее время трансдиагностические подходы в психиатрии исследовали мультифинальность воздействий окружающей среды. Однако на сегодняшний день трансдиагностические подходы имеют ряд методологических ограничений, в основном связанных с неточностями в отчетности<sup>83</sup>.

Наш подход к объединению надежной классификации доказательности с рекомендациями TRANSD<sup>30</sup> направлен на устранение этих систематических ошибок с целью предоставить надежные трансдиагностические доказательства, насколько позволяют доступные данные. Как показано в Таблице 3, нам не удалось идентифицировать универсальный трансдиагностический фактор, который мог бы объяснить большинство психических расстройств (например, маркер фактора «р» для общей психопатологии<sup>83</sup>). Этот вывод подтверждается отсутствием убедительных доказательств, указывающих на существование действительно трансдиагностического биомаркера<sup>84</sup>. Тем не менее необходимо признать, что трансдиагностические этиопатогенетические исследования все еще являются новой областью и лишь в нескольких обсервационных исследованиях были проведены многопараметрические измерения, которые как

объединяют (трансдиагностические), так и выделяют специфические факторы риска/защиты по диагностическим измерениям<sup>85</sup>. Факторы, указанные в Таблице 3, могут представлять собой начальный набор средовых воздействий, подлежащих тестированию при различных психических расстройствах или промежуточных фенотипах (например, предложенных в рамках проекта Исследовательских критериев доменов (the Research Domain Criteria)<sup>86</sup>.

Примечательно, что около одной трети факторов I–II класса, перечисленных в Таблице 2, и подавляющее большинство трансдиагностических факторов, перечисленных в Таблице 3, влияют на раннее нейроразвитие. Это открытие подтверждает, что максимальное окно возможностей для обнаружения и терапевтического воздействия на трансдиагностические факторы риска или протективные факторы приходится на самые ранние фазы развития нервной системы, когда шансы повлиять на течение множества расстройств наиболее высоки. Концептуально эти результаты подтверждают, что многие психические расстройства представляют собой главным образом нарушение развития нервной системы и предполагают, что пре/перинатальная психиатрия должна стать основным направлением будущих прикладных клинических исследований и профилактической психиатрии.

Оценка генетических факторов в массовом порядке с высокой точностью возможна на основании вариаций конкретных одиночных нуклеотидов в точных участках генома, и, таким образом, однозначна для всех возрастов для всех людей и во всех исследованиях. Напротив, всесторонняя оценка нескольких факторов окружающей среды (или эпигенетических) является сложной задачей.

Во-первых, факторы окружающей среды создают логистические барьеры, поскольку их оценка может потребовать много времени и привести к потере данных. Недавние разработки в области цифровых технологий (например, электронные медицинские записи, мобильные приложения)<sup>87,88</sup> и систем последовательного тестирования<sup>89</sup>, а также ставшая недавно доступной оценка полиэкологического риска (например, оценка полириска психоза<sup>87,90</sup> или экспозома<sup>91</sup>) позволяют регистрировать многократные воздействия на одних и тех же людей с помощью метода глубокого фенотипирования в течение длительного времени.

Во-вторых, провести различие между явными генетическими факторами и факторами окружающей среды в некоторых обстоятельствах непросто. Например, семейный анамнез психических расстройств и социально-экономический статус включают как генетический, так и экологический компонент<sup>90</sup>, генетическая предрасположенность к СДВГ увеличивает риск воздействия неблагоприятной окружающей среды<sup>92</sup>, а полигенные оценки риска развития психоза влияют на определенные поведенческие черты и подверженность риску<sup>93</sup>. Эпигенетические факторы на перекрестке между генами и воздействием окружающей среды<sup>94</sup> добавляют еще один уровень сложности. Прагматический подход заключается в рассмотрении факторов окружающей среды как не чисто генетических, как это сделано в представленном исследовании.

В-третьих, хотя некоторые факторы риска могут быть точно определены (например, балл на 5-й минуте по шкале Апгар <7 и низкая масса тела при рождении ≤2500 г), многие другие (например, стрессовые события, негативный опыт в детстве) – нет. В частности, некоторые из них определены неточно, оцениваются с помощью различных инструментов или включают контекстные спецификаторы. Например, стрессовые события можно оценить с помощью нескольких психометрических инструментов, которые обычно делятся на две категории: контрольные списки (например, Контрольный список жизненных событий, the Life Events Checklist) и полуструктурированные интервью (на-

пример, Перечень жизненных событий и трудностей, the Life Events and Difficulties Schedule)<sup>95</sup>. Хотя объединение этих различных инструментов в рамках метааналитических подходов является законным, их эмпирическая взаимозаменяемость для будущего использования в исследованиях или клинических условиях остается под вопросом. Аналогично, хотя мы и обнаружили, что пожилой возраст отца был связан с аутизмом, в некоторых случаях этот фактор был установлен на основании сравнения самой старшей возрастной группы отцов с контрольной<sup>96</sup>. Интересно, что сами авторы признали, что, поскольку контрольные группы были неоднородными, «невозможно определить конкретный возрастной диапазон в качестве контрольной группы»<sup>96</sup>. Поскольку для этого фактора используется неопределенная контрольная группа, его невозможно корректно оценить.

Связанное с этим ограничение заключается в том, что использование факторов, которые не имеют четкого определения, неизбежно завышает неспецифичность их связи с психическими расстройствами, что приводит к наблюдаемой искусственной трансдиагностике среди различных дименсий. Например, оценка психотических переживаний<sup>97</sup> с помощью самооценочных опросников<sup>98</sup> показывает их относительно частую встречаемость в популяции (распространенность около 8% среди молодых людей<sup>99</sup>), но плохо предсказывает риск развития психоза (риск психоза: 0,5–1% в год). Эти проявления нельзя отождествлять с клиническим состоянием высокого риска развития психоза, которое требует проведение оценки опытным обученным клиницистом<sup>100</sup>, не является рядовым явлением в общей популяции (только 0,3% индивидумов<sup>101</sup>) и представляет собой фактор, обладающий высокой предикативной значимостью (риск психоза: 20% через 2 года<sup>71,102</sup>). Тривиализация контекстуальной значимости сложных явлений и их неточное определение может привести к неспецифичности, вызывая иллюзии континуума и трансдиагностических феноменов<sup>103</sup>.

Аналогичным образом, другие факторы могут потребовать временных (например, детство, средний возраст, старость) или контекстуальных спецификаторов (например, принадлежность к афро-карибскому населению в Англии или коренным американцам), поскольку их достоверность может зависеть от времени их воздействия или различных культуральных сценариев. Мы также обнаружили, что некоторые факторы могут быть подвержены контекстуальным изменениям среды (например, совокупное воздействие потенциально травмирующих переживаний), что может влиять на их устойчивость с течением времени. Еще одним важным методологическим ограничением является наличие нескольких сомнительных маркеров риска (помимо клинического состояния высокого риска развития психоза). Например, некоторые переживания, относящиеся к «негативному детскому опыту», такие как буллинг, могут быть маркером ранней уязвимости в социальном контексте<sup>104</sup>.

Отсутствие стандартизированных подходов к оценке для надежной регистрации воздействия окружающей среды может мешать их использованию в исследованиях и клинических условиях. Соответственно, значительный прогресс в знаниях, вероятно, будет достигнут благодаря глобальным совместным усилиям по гармонизации стандартизации мультимодальной (в частности, психопатологической, нейробиологической, нейрокогнитивной) оценки этих воздействий, а также при определенной поддержке со стороны спонсоров для достижения этих целей. Спектр факторов, представленный в Таблице 2, может стать отправной точкой для новых международных исследований, продвигаемых спонсорами исследований, такими как Управляющий совет по общим мерам в области психического здоровья (the Common Measures in Mental Health Science Governance

Board)<sup>105</sup>, цель которого – стимулировать принятие согласованных инструментов сбора данных, которые были бы применимы в различных местах и областях исследования психического здоровья с учетом аспектов разнообразия, инклюзивности, культурной и географической уместности.

Основное ограничение настоящего исследования состоит в том, что, поскольку в наблюдательных исследованиях нельзя исключить влияние вмешивающихся факторов (например, назначение лекарств по показаниям, как указано выше<sup>21,47</sup>), невозможно установить причинно-следственную связь. Необходимы более надежные эпидемиологические методы для контроля искажающих факторов и более точного определения причинных факторов риска основных психических расстройств, что повысило бы точность и обобщаемость имеющихся данных<sup>106</sup>. Тем не менее наши результаты ставят важные задачи для экспериментальных исследований, которые способны их решить, включая интервенционные исследования лечения и профилактики. Во-вторых, наблюдаемые факторы риска в основном измеряются с помощью одномерного анализа, который не позволяет контролировать их взаимосвязь. В-третьих, недостаточно данных о корреляциях и взаимодействиях между генами и средой. В-четвертых, мы смогли выявить лишь небольшое количество защитных факторов (только 9% из 176 проанализированных факторов), вероятно, потому что текущие исследования сосредоточены на болезнях, а факторы устойчивости и положительные результаты в области психического здоровья стали изучаться совсем недавно<sup>107,108</sup>.

Наконец, подход зонтичного обзора способствует селекции более часто и легко изучаемых факторов, которые с большей вероятностью попадут в метаанализы. Однако, хотя есть некоторая вероятность, что какие-то факторы риска или протективные факторы могут не иметь соответствующего приемлемого метаанализа для включения в зонтичный обзор, такая возможность маловероятна, поскольку метаанализы в настоящее время выполняются часто. В любом случае для большинства из этих факторов нынешний уровень доказательств вряд ли будет значимым, учитывая ограниченность данных. Кроме того, основной целью настоящего исследования было представить основанную на доказательных данных классификацию существующих знаний, а не оценку вновь выявленных факторов, которые могут быть объединены в будущих исследованиях. Быстрый прогресс этиопатогенетических метаисследований в этой области, Тем не менее потребует периодического обновления знаний посредством зонтичных обзоров, которые могут использовать методологическую основу представленного исследования.

В заключение следует сказать, что основанный на доказательных данных атлас ключевых факторов риска и протективных факторов, выделенных в настоящем исследовании, дает клиницистам и исследователям надежный ориентир для развития этиопатогенетических исследований и совершенствования стратегий раннего вмешательства и профилактики психических расстройств.

## Библиография

1. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a metaanalysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
2. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;286: 112852.
3. Pepper EJ, Pathmanathan S, McIlrae S et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:503-10.
4. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009; 164:331-43.

5. Chen MH, Hsu JW, Huang KL et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med* 2019;49:2397-404.
6. Tortella-Feliu M, Fullana MA, Perez-Vigil A et al. Risk factors for posttraumatic stress disorder: an umbrella review of systematic reviews and metaanalyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:154-65.
7. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
8. Wray NR, Lin T, Austin J et al. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA Psychiatry* 2021;78:101-09.
9. The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv* 2020;20192922.
10. Marsman A, Pries LK, Ten Have M et al. Do current measures of polygenic risk for mental disorders contribute to population variance in mental health? *Schizophr Bull* 2020;46:1353-362.
11. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-geneenvironmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
12. Moe RH, Haavardsholm EA, Christie A et al. Effectiveness of non-pharmacological and nonsurgical interventions for hip osteoarthritis: an umbrella review of high-quality systematic reviews. *Phys Ther* 2007;87:1716-27.
13. Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 2018;21:95-100.
14. Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments metaanalyses. *CMAJ* 2009;181:488-93.
15. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
16. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:132-40.
17. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
18. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;23:1-9.
19. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler* 2020;26:397-404.
20. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:263-73.
21. Dragioti E, Solmi M, Favaro A et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
22. Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
23. Mentis AA, Dardiotis E, Efthymiou V et al. Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews. *BMC Med* 2021;19:6.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336: 924-6.
26. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction -GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
27. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-18.
28. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *JAMA* 2016;316:1818-9.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
30. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
31. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
32. Bortolato B, Kohler CA, Evangelou E et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19:84-96.
33. Belbasis L, Kohler CA, Stefanis N et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:88-97.
34. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
35. Kim JY, Son MJ, Son CY et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019;6:590-600.
36. Fullana MA, Tortella-Feliu M, Fernandez de la Cruz L et al. Risk and protective factors for anxiety and obsessive-compulsive disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychol Med* 2020;50:1300-15.
37. Kim JH, Kim JY, Lee J et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 2020;7:955-70.
38. Solmi M, Civardi S, Corti R et al. Risk and protective factors for alcohol and tobacco related disorders: an umbrella review of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;121:20-8.
39. Solmi M, Dragioti E, Arango C et al. Risk and protective factors for mental disorders with onset in childhood/adolescence: an umbrella review of published meta-analyses of observational longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;120:565-73.
40. Solmi M, Radua J, Stubbs B et al. Risk factors for eating disorders: an umbrella review of published meta-analyses. *Braz J Psychiatry* (in press).
41. Solmi M, Dragioti E, Croatto G et al. Risk and protective factors for cannabis, cocaine, and opioid use disorders: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:243-51.
42. Solmi M, Dragioti E, Croatto G et al. Risk and protective factors for personality disorders: an umbrella review of published meta-analyses of case-control and cohort studies. Submitted for publication.
43. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* 2021;47:284-97.
44. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
45. Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:11.
46. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ* 2005;83:792-5.
47. Halvorsen A, Hesel B, Ostergaard SD et al. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:493-507.
48. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
49. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-3.
50. Reynolds CF 3rd. Optimizing personalized management of depression: the importance of real-world contexts and the need for a new convergence paradigm in mental health. *World Psychiatry* 2020;19:266-8.
51. Leavell H, Clark E. Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach, 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1958.
52. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.

53. Yeh SW, Lin LF, Chen HC et al. High-intensity functional exercise in older adults with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2021;35:169-81.
54. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
55. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124-44.
56. Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R et al. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med* 2020;50:151-70.
57. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
58. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
59. Di Forti M, Marconi A, Carra E et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233-8.
60. Brown TJ, Todd A, O'Malley C et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ Open* 2016;6:e009828.
61. Wray JM, Funderburk JS, Acker JD et al. A meta-analysis of brief tobacco interventions for use in integrated primary care. *Nicotine Tob Res* 2018;20:1418-26.
62. Pearsall R, Smith DJ, Geddes JR. Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2019;9:e027389.
63. Siskind DJ, Wu BT, Wong TT et al. Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:762-74.
64. Peckham E, Brabyn S, Cook L et al. Smoking cessation in severe mental ill health: what works? An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:252.
65. Claire R, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD010078.
66. Coronado-Montoya S, Morissette F, Abdel-Baki A et al. Preventive interventions targeting cannabis use and related harms in people with psychosis: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* (in press).
67. O'Connor E, Thomas R, Senger CA et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;323:2067-79.
68. Baumeister D, Akhtar R, Ciufofolini S et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha. *Mol Psychiatry* 2016;21:642-9.
69. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH et al. Interventions to prevent child maltreatment: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:2122-8.
70. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the sustainable development goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
71. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual research review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:657-73.
72. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
73. Oliver D, Reilly T, Baccaredda Boy O et al. What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* 2020;46:110-20.
74. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
75. Salazar de Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2020;77:311-20.
76. Fusar-Poli P, De Micheli A, Chalambrides M, et al. Unmet needs for treatment in 102 individuals with brief and limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS): implications for current clinical recommendations. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;29:e67.
77. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
78. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
79. Fusar-Poli P, Salazar De Pablo G, Rajkumar R et al. Diagnosis, prognosis and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. *Lancet Psychiatry* (in press).
80. Chen H, Cohen P, Chen S. How big is a big odds ratio? interpreting the magnitudes of odds ratios in epidemiological studies. *Commun Stat-Simul C* 2010;39:860-4.
81. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci* 2017;11:322.
82. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
83. 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.
84. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry* 2020;10:152.
85. Hartman CA. The important gain is that we are lumpers and splitters now; it is the splitting that needs our hard work. *World Psychiatry* 2021;20:72-3.
86. Sanislow CA. RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology. *World Psychiatry* 2020;19:311-2.
87. Oliver D, Spada G, Englund A et al. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): a pilot feasibility study. *Schizophr Res* 2020;226:176-83.
88. Hickie IB. The role of new technologies in monitoring the evolution of psychopathology and providing measurement-based care in young people. *World Psychiatry* 2020;19:38-9.
89. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
90. Oliver D, Radua J, Reichenberg A et al. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the detection of individuals at-risk and the prediction of their outcomes. *Front Psychiatry* 2019;10:174.
91. Pries LK, Erzini G, van Os J et al. Predictive performance of exposome score for schizophrenia in the general population. *Schizophr Bull* 2021;47:277-83.
92. Zwicker A, MacKenzie LE, Drobini V et al. Neurodevelopmental and genetic determinants of exposure to adversity among youth at risk for mental illness. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:536-44.
93. Socrates A, Maxwell J, Glanville KP et al. Investigating the effects of genetic risk of schizophrenia on behavioural traits. *NPJ Schizophr* 2021;7:2.
94. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders – a review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev* 2020;77:101830.
95. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
96. Wu S, Wu F, Ding Y et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:29-41.
97. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.

98. Karcher NR, Barch DM, Avenevoli S et al. Assessment of the Prodromal Questionnaire-Brief Child Version for measurement of self-reported psychoticlike experiences in childhood. *JAMA Psychiatry* 2018;75:853-61.
99. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. A population-based cohort study examining the incidence and impact of psychotic experiences from childhood to adulthood, and prediction of psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
100. Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:687-92.
101. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
102. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
103. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:126-7.
104. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
105. International Alliance of Mental Health Research Funders. Driving the adoption of shared measures. <https://www.iamhrf.org/projects>.
106. Firth J, Wootton RE, Carvalho AF. Toward preventive psychiatry: the role of advanced epidemiological methods. *Am J Psychiatry* 2020;177:888-90.
107. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman DH et al. Universal and selective interventions to promote good mental health in young people: systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;41:28-39.
108. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A et al. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;31:33-46.

DOI:10.1002/wps.20894

# Виктимизация людей с серьезными проблемами психического здоровья: необходимость повышения качества исследований, стратификации риска и профилактических мер

Fazel S, Sariaslan A. C Victimization in people with severe mental health problems: the need to improve research quality, risk stratification and preventive measures. *World Psychiatry*. 2021;20(3):437-438. doi:10.1002/wps.20908

Исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, показали высокий уровень виктимизации среди людей с серьезными проблемами психического здоровья<sup>1</sup>, что все чаще рассматривается как ключевой неблагоприятный исход, который необходимо предотвратить. Возможны прямые последствия: чаще всего это ухудшение психического состояния из-за последствий травмы, а также нарушения физического здоровья и даже смерть. Косвенными последствиями могут быть перерывы в оказании помощи, недостаточная социальная поддержка, а также употребление наркотиков и алкоголя с вредными последствиями с целью справиться с физическими и психологическими последствиями виктимизации.

Однако, несмотря на важность проблемы, вплоть до настоящего времени дизайн исследований имеет существенные ограничения. Во многих исследованиях использованы кросс-секционные модели, в которых людей, имеющих и не имеющих психические расстройства, просили сообщать о наличии виктимизации. Этот подход может быть информативным, но он, вероятно, способствует переоценке связи с психическими заболеваниями, поскольку нездоровые люди с большей вероятностью приписывают свои текущие проблемы внешним причинам. Что еще более важно, эти исследования не позволяют рассмотреть обратную причинно-следственную связь – то, что виктимизация может приводить к серьезным проблемам с психическим здоровьем, а не наоборот. Эта информация остается полезной для оценки потребностей, но не с точки зрения понимания причинно-следственных связей, необходимого для предотвращения виктимизации.

Подобные схемы представляют особую проблему, когда показатели виктимизации сравниваются с другими неблагоприятными исходами, такими как совершение насилия, поскольку пороговые значения и временные шкалы для этих результатов могут быть разными. Распространенное утверждение о том, что пациенты психиатрических больниц в десять раз чаще становятся жертвами преступлений, чем население в целом, и что этот уровень выше, чем уровень совершаемых ими преступлений, основано на исследованиях, проведенных по этим неоптимальными схемам.

Более информативными являются когортные исследования, которые позволяют определять сроки виктимизации и развития психических расстройств. Когортные исследования новорожденных в Великобритании<sup>2</sup> и Новой Зеландии<sup>3</sup> показали, что риск виктимизации повышают следующие факторы: принадлежность к мужскому полу, финансовые трудности, о которых сообщают сами испытуемые (но не другие более объективные маркеры социально-экономического статуса), и сопутствующая зависимость от алкоголя и каннабиноидов. Искажения могут быть учтены, но только те, которые измерены и измерены точно. Таким образом, остаточное искажение ставит под угрозу достоверность этих исследований.

Одним из способов устранения таких остаточных искажений является использование в качестве контрольной группы генетически информативной когорты, например сиблингов. Биологический контроль с полным родством

позволяет учесть половину совместно сегрегированных генов и большую часть условий раннего развития, что невозможно в большинстве наблюдательных исследований. Есть возможность проследить виктимизацию у сиблингов с психическими расстройствами и без них, и после поправки на возраст и использования контроля со стороны однополых братьев и сестер исследования позволяют исключить несколько альтернативных гипотез и представить более убедительные доказательства того, что связь является причинно-следственной.

В одном из таких исследований с использованием шведских регистров было обследовано более 250 000 пациентов с психическими расстройствами и проведено их сравнение с почти 195 000 родными братьями и сестрами без психических расстройств<sup>4</sup>. Было обнаружено, что люди с психиатрическим диагнозом примерно в три раза чаще, чем их сиблинги, подвергались насильственной виктимизации, также наблюдалось четырехкратное увеличение случаев совершения насилия среди психически больных.

Продольное двойное исследование средовых рисков другой генетически информативной когорты продемонстрировало, что показатели виктимизации до 18 лет были, по крайней мере, умеренно наследуемыми (> 30%) и коррелировали с другими наследственными чертами, включая более низкий самоконтроль и когнитивные способности, поведенческие расстройства в детстве, злоупотребление психоактивными веществами и наличие в семье случаев психических заболеваний и антисоциального поведения<sup>5</sup>. Эти результаты подчеркивают важность учета генетических искажений в исследованиях риска виктимизации.

В упомянутом выше шведском исследовании<sup>4</sup> риск виктимизации был выше в три раза у сиблингов с биполярным расстройством и в два раза – у страдающих депрессией по сравнению с братьями и сестрами, не имевших проблем с психическим здоровьем. Оказалось неожиданным, что риск виктимизации у пациентов с расстройствами шизофренического спектра не был выше, чем у их здоровых братьев и сестер, что можно объяснить тем фактом, что люди с этими расстройствами более социально изолированы и имеют меньше возможностей стать жертвой, чем другие.

Другое национальное исследование с новаторским дизайном, в котором испытуемые сами выступали в роли контрольной группы («within individual»), обнаружило, что насильственная виктимизация была самым сильным триггером для насильственных действий при психотических расстройствах<sup>6</sup>. Поэтому следует думать о предоставлении психосоциальной поддержки в течение как минимум одной недели после любой виктимизации, чтобы свести к минимуму риск развития цикла насилия.

Что означают эти результаты для психиатров, других специалистов области психического здоровья и служб? Во-первых, существует значительный параллелизм между совершением насилия и виктимизацией. Любые улучшения могут привести к снижению обоих показателей, а также могут снизить уровень самоубийств и преждевременной смертности. Во-вторых, в этой области критически важен дизайн исследования, поскольку в предыдущих работах ре-

зультаты искажались не только за счет эффекта малых исследований, но и некачественной оценкой. В-третьих, профилактика требует двух компонентов: более качественной стратификации риска и эффективных вмешательств.

Стратификация рисков необходима для определения тех, кому могут быть полезны дополнительные вмешательства, направленные на профилактику, которые, вероятно, будут ресурсоемкими и сложными. Критика оценки риска редко учитывает последствия для реального мира: психиатрические службы должны быть стратифицированы, чтобы распределять ресурсы эффективно, прозрачно и последовательно, и не могут предоставлять услуги на уровне «золотого стандарта» всем людям, имеющим проблемы психического здоровья.

Большинство клиницистов не могут одновременно взвесить более нескольких факторов риска и вряд ли смогут учесть их взаимодействие. При наличии более 5 или около того факторов риска для оценки полезны простые алгоритмы, которые будут поддерживать, но не заменять процесс принятия клинических решений. Простые масштабируемые онлайн-инструменты с высокими отрицательными прогностическими значениями могли бы успешно отсеивать людей с низким уровнем риска, что способствовало бы сохранению ресурсов<sup>7</sup>.

Но оценка риска, основанная на доказательных данных, улучшит результаты только в том случае, если будет связана с эффективными вмешательствами. Ключевой вопрос заключается в том, предотвратит ли лечение симптомов психического заболевания последствия виктимизации. Есть некоторые свидетельства того, что депрессивные симптомы могут быть предиктором виктимизации<sup>8</sup>, но эта работа требует репликации.

Исследования конкретных мероприятий, направленных на снижение риска виктимизации лиц с психическими расстройствами, остаются редкостью, поскольку виктимизация традиционно рассматривается как фактор риска, а не следствие психического заболевания. Одним из значительных изменений будет рассмотрение вопроса о включении виктимизации в качестве исхода в исследования по лечению психических заболеваний, особенно в тех, где период наблюдения составляет несколько недель. Улучшение доступа к лечению при коморбидном злоупотреблении психоактивными веществами является важным политическим

соображением, поскольку исследования ясно показали, что такая коморбидность в значительной степени объясняет повышение риска виктимизации у лиц с психическими заболеваниями<sup>4</sup>.

Более тесные контакты с друзьями и членами семьи могут выступать в качестве защитного фактора от виктимизации, и вспомогательные меры по содействию этому могут быть предприняты во всех службах психического здоровья. Однако важно убедиться, что такое взаимодействие на самом деле не приводит к увеличению воздействия криминальной среды<sup>9</sup>. Наконец, крупномасштабные клинические и генетически обоснованные исследования, желательны связанные с данными реестров и электронными медицинскими картами, могут прояснить конкретные этиологические механизмы, что приведет к проведению исследований терапевтических вмешательств, направленных на эти механизмы.

### Seena Fazel<sup>1</sup>, Amir Sariaslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, UK;

<sup>2</sup>Social and Public Policy Unit, Faculty of Social Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (г. Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

### Библиография

1. Maniglio R. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:180-91.
2. Hart C, De Vet R, Moran P et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:1581-90.
3. Silver E, Arseneault L, Langley J et al. *Am J Public Health* 2005;95:2015-21.
4. Sariaslan A, Arseneault L, Larsson H et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:359-67.
5. Beckley AL, Caspi A, Arseneault L et al. *J Dev Life Course Criminol* 2018; 4:24-49.
6. Sariaslan A, Lichtenstein P, Larsson H et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:796-803.
7. Fazel S, Wolf A, Larsson H et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:461-8.
8. Bhavsar V, Hatch SL, Dean K et al. *Eur Psychiatry* 2020;63:e51.
9. Swartz MS, Bhattacharya S. *World Psychiatry* 2017;16:26-7.

DOI:10.1002/wps.20908

## Заявление о халатности в психиатрии: подходы к снижению риска

Appelbaum P. Malpractice claims in psychiatry: approaches to reducing risk. *World Psychiatry*. 2021;20(3):438-439. doi:10.1002/wps.20907

Жалобы на ненадлежащую медицинскую помощь предлагают возможность получить финансовую компенсацию пациентам, пострадавшим в результате халатности врачей, больниц и других поставщиков медицинских услуг. Врачебная халатность определяется как несоблюдение принятого стандарта оказания медицинской помощи, то есть, иными словами, неспособность вести себя так, как поступил бы разумный врач в аналогичных обстоятельствах<sup>1</sup>.

В США и многих других странах обвинения в халатности рассматриваются в гражданских судах, где пациенты-истцы вынуждены приводить доказательства того, что их опекуны действовали ненадлежащим образом. В последние годы возрос интерес к возможным альтернативам этому дорогостоящему, вызывающему стресс и отнимающему много времени процессу. При этом Новозеландская система

компенсации (no-fault system – система, не требующая наличия вины для наступления определенных юр. последствий) за медицинские ошибки предлагает совершенно иную модель компенсации пациентам за причиненный им вред<sup>2</sup>.

Более 7% врачей в США ежегодно получают жалобы на халатность, однако этот показатель может достигать почти 20% в специальностях с высоким риском (например, нейрохирургия, торакальная, сердечно-сосудистая хирургия) и примерно 2,6% в психиатрии<sup>3</sup>. Несмотря на то, что психиатры в США относятся к числу медицинских специалистов, которые с наименьшей вероятностью могут получить жалобы, они так же, как и врачи других специальностей, в последние годы столкнулись с существенным ростом числа заявлений о халатности<sup>3</sup>.



Небольшая часть врачей получают повторные обвинения, при этом на 1% врачей приходится треть оплаченных жалоб по поводу халатности. Риск повторных обвинений у психиатров ниже<sup>4</sup>. Психиатры, как и другие врачи, обычно обязаны по закону штата иметь минимальную сумму страховки, покрывающую расходы на защиту и, при необходимости, на компенсацию пострадавшему пациенту.

Данные об основаниях для жалоб о ненадлежащей медицинской практике в психиатрии систематически не собираются. Наиболее успешные из них, по-видимому, связаны с физическим ущербом в результате поведения пациентов (например, суицидального или агрессивного поведения, которое привело к причинению вреда пациенту или третьей стороне), действий или бездействий психиатров (например, неспособности контролировать побочные эффекты лекарств, повлекшее стойкое повреждение систем органов). Жалобы по поводу предполагаемой халатности в психотерапии гораздо труднее доказать, и, если они не связаны с нарушением границ психиатром (например, сексуальной активностью с пациентом), то вряд ли будут успешными.

Затраты из-за ненадлежащей медицинской практики в США на урегулирование споров, суды, юридическую защиту и медицинские практики, призванные минимизировать риски получения жалобы по поводу врачебной халатности, оцениваются в более 55,6 млрд долларов в год<sup>5</sup>. Несмотря на то, что на подобные расходы приходится лишь небольшая часть общих расходов на здравоохранение, они значительно выше, чем в других странах. Врачи выигрывают большинство из примерно 10% дел, которые передаются в суд<sup>4</sup>. Однако, поскольку судебное разбирательство не обходится без затрат и есть риск проиграть дело даже с весомыми доказательствами, страховщики зачастую предпочитают урегулировать претензии в досудебном порядке, мотивируя это тем, что стоимость в таком случае может быть меньше финансовых затрат на защиту в суде. Затраты по поводу ненадлежащей медицинской помощи и связанное с этим бремя медицинских практик по минимизации рисков получения жалоб привели к ряду попыток снизить частоту заявлений.

Законодательные органы штатов США использовали различные подходы к сокращению количества жалоб по поводу ненадлежащей медицинской помощи: устранение штрафных убытков, сокращение периода после нанесения ущерба, в течение которого могут быть предъявлены жалобы («сроки давности»), ограничение гонорара, который адвокаты могут получить за подобные дела. Наиболее эффективные законы устанавливают ограничения на неэкономический ущерб, который могут получить пострадавшие пациенты, например, компенсацию за боль и страдания<sup>6</sup>. Различное влияние этих изменений в законах побудило медицинские ассоциации и системы здравоохранения экспериментировать с подходами, выходящими за рамки правовой системы, способными снизить риск наступления ответственности.

Медицинские ассоциации, такие как Американская психиатрическая ассоциация, разработали практические руководства, отчасти как средство снижения ответственности с клиницистов. В практических руководствах предпринята попытка определить параметры, в рамках которых может оказываться клиническая помощь, на основе данных из соответствующей медицинской литературы. Они зачастую написаны таким образом, чтобы предоставить клиницистам гибкость, делая акцент на множестве допустимых подходов к любой клинической ситуации. Соответствие общепринятым практическим рекомендациям обычно защищает от жалоб на халатность, предлагая доказательства того, что ответчик-врач соблюдает профессиональные стандарты оказания помощи. С другой стороны, несоблюдение практических рекомендаций не обязательно свидетельствует о халатности; врач может оспорить эти рекомендации или иным образом попытаться продемонстрировать, что его/ее

поведение соответствует параметрам выбора рационального специалиста. Как и во многих других попытках уменьшить количество жалоб, было трудно продемонстрировать эффективность практических руководств для этой цели, даже в случаях, когда предпринимались систематические усилия по поощрению их использования<sup>7</sup>.

Вторая инновационная попытка уменьшить количество жалоб иллюстрируется подходом, принятым Системой здравоохранения Мичиганского университета<sup>8</sup>. Когда медицинские ошибки приводят к причинению вреда пациенту, система поощряет немедленные извинения со стороны вовлеченных врачей и предложение оплаты, которая обычно намного ниже той, которая может быть выплачена по итогам суда. Оценка программы показала, что она привела к сокращению количества жалоб, снижению ответственности (liability cost) и сокращению времени на разрешение дел. Успех такого подхода может быть частично основан на желании многих пострадавших получить объяснение того, что пошло не так, и извинения за допущенные ошибки. Однако законы извинения (apology laws) могут иметь парадоксальные последствия. Недавнее исследование показало, что они увеличивают риск жалоб на халатность против врачей, которые не проводят операции, но не влияют на риск ответственности хирургов<sup>9</sup>. Эффект может быть связан с более глубоким осознанием пациентом того, что была допущена ошибка, что увеличивало мотивацию к поиску компенсации.

Учитывая неопределенную эффективность юридических и системных усилий по минимизации жалоб на халатность врачей, лучшие превентивные меры остаются в руках непосредственно клиницистов. То, что психиатры относятся к числу врачей, которым реже всего предъявляются жалобы, вероятно, связано, по крайней мере частично, с более глубокими и эмпатическими отношениями, которые они зачастую устанавливают с пациентами. Пациенты, которые считают, что психиатры действительно заботятся об их благополучии, с меньшей вероятностью подадут в суд, даже если что-то пойдет не так. В дополнение к поддержанию доверительных отношений между врачом и пациентом, основы профилактики включают: обращение за консультацией в случае сложных клинических ситуаций и документирование обоснования тактики лечения в истории болезни пациента, с объяснением других стратегий лечения, которые не были выбраны<sup>1</sup>. В целом делать то, что лучше всего для пациента, остается самым верным путем к снижению риска жалоб на врачебную халатность.

### Paul S. Appelbaum

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

Перевод: Мамедова Г.Ш. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

### Библиография

1. Gutheil TG, Appelbaum PS. Clinical handbook of psychiatry and the law, 5th ed. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins, 2020.
2. Bismark M, Paterson R. Health Aff 2006;25:278-83.
3. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D et al. N Engl J Med 2011;365:629-36.
4. Studdert DM, Bismark MM, Mello MM et al. N Engl J Med 2016;374:354-62.
5. Mello MM, Chandra A, Gawande AA et al. Health Aff 2010;29:1569-77.
6. Viscusi W. Denver Law Rev 2019;96:775-92.
7. Mello MM. Univ PA Law Rev 2001;149:645-710.
8. Kachalia A, Kaufman SR, Boothman R et al. Ann Intern Med 2010;153:213-21.
9. McMichael BJ, Van Horn R et al. Stanford Law Rev 2019;71:341-410.

DOI:10.1002/wps.20907

# Принципиальная разница между суицидальным мышлением и суицидальными попытками

Klonsky E, Dixon-Luinenburg T, May A. The critical distinction between suicidal ideation and suicide attempts. *World Psychiatry*. 2021;20(3):439-441. doi:10.1002/wps.20909

Ведущей причиной смерти по всему миру остается самоубийство<sup>1</sup>. Прогресс в этой области все еще ограничен в основном из-за недостаточного понимания того, как суицидальные мысли сменяются попытками. Это важно знать, так как в большинстве случаев суицидальное мышление не приводит к суицидальным действиям. Исследование ВОЗ показало, что примерно две трети лиц с мыслями о самоубийстве никогда не пытались покончить с собой<sup>2</sup>, а в популяционном исследовании обнаружили, что только 7% людей с суицидальным мышлением предпринимали попытки самоубийства в течение последующих двух лет<sup>3</sup>.

К сожалению, мало известно, когда или у кого такие мысли превращаются в попытки. Например, наличие психических расстройств, для которых характерно суицидальное мышление, лишь в слабой или незначительной степени позволяет предсказать переход идей в попытки<sup>2</sup>. Аналогично, по данным метаанализа, депрессия и отчаяние относятся к сильным коррелятам суицидального мышления, однако слабо или ничтожно мало ассоциированы с реальными попытками у размышляющих над самоубийством людей<sup>4</sup>.

Чтобы больше узнать о суицидальном поведении и его профилактике, мы должны лучше разобраться в переходе от суицидальных мыслей к непосредственным действиям. Возможно, здесь нам поможет концепция «от мыслей к действиям», согласно которой суицидальное мышление и прогрессирование мыслей в попытки – два отдельных процесса со своими предикторами и причинами<sup>5</sup>. Такую схему можно применять при изучении суицидального поведения, оценке риска, интервенциях и теоретических размышлениях.

Если говорить о научном поиске, такая концепция подчеркивает необходимость выявления переменных, при помощи которых можно было бы прогнозировать или объяснять переход от суицидальных мыслей к действиям. Многие исследователи, рассматривавшие попытки к самоубийству, изучали разницу между теми, кто начинает действовать, и людьми, чьи суицидальные мысли так и оставались мыслями; однако для всех (или практически всех) неудавшихся самоубийц характерно суицидальное мышление, поэтому в таком распространенном дизайне исследования попытки смешиваются с мышлением, из-за чего невозможно определить, чем обусловлены различия между ними.

Упомянутую схему также можно применять при оценке риска и профилактике. Во-первых, недостаточно просто перечислить факторы риска самоубийства – их нужно расставить в зависимости от того, какой именно риск повышается: суицидальных мыслей, суицидальных попыток на фоне такого мышления или обеих позиций. Например, в современных исследованиях депрессия в основном считается фактором риска суицидального мышления, доступ к средствам достижения летального исхода повышает шансы на самоубийство среди людей с подобными мыслями, а не суицидальные самоповреждения увеличивают риск обоих явлений. Точно так же система работает для интервенций. В частности, при любом вмешательстве, направленном на работу с риском самоубийства, нужно четко представлять, какие аспекты предназначены для сокращения суицидальных мыслей, а какими планируется прервать процесс перехода от мыслей к действиям.

Концепцию «от мыслей к действиям» также можно применить к теории суицидального поведения. Так сложилось,

что различные теории самоубийства были посвящены отдельным факторам, таким как социальная изоляция, душевная боль и отчаяние. Они внесли крайне важный вклад в современные теории, став их основой и обозначив направления научного поиска. В то же время все традиционные теории скованы общим ограничением: они склонны представлять суицидальное поведение как единый феномен, для которого нужно найти единственное объяснение<sup>1,6</sup>. Поэтому они не позволяют интерпретировать суицидальные мысли и попытки по отдельности.

Поэтому межличностная теория самоубийства (МЛТС)<sup>7</sup> позволила существенно продвинуться в теоретическом понимании темы. МЛТС по отдельности объясняет развитие суицидального мышления и прогресс от мыслей к попыткам самоубийства. В частности, согласно МЛТС, желание уйти из жизни вызвано разрушением чувства принадлежности и субъективно ощущаемой обременительности, тогда как переход от желания к действию возникает, когда человек обретает способность совершить попытку самоубийства. Таким образом, МЛТС можно считать первой из суицидальных теорий нового поколения, позиционирующей себя в рамках концепции «от мыслей к действиям»<sup>6</sup>.

Новейшая теория, выстроенная по принципу «от мыслей к действиям», называется трехступенчатой теорией самоубийства (ЗСТ)<sup>8</sup>. Вкратце ее положения звучат так: а) суицидальные мысли обусловлены сочетанием невыносимой боли (обычно психологической) и отчаянием, б) суицидальное мышление усиливается, если боль растет или подавляет связи (с близкими людьми, сообществом или источниками жизненных целей и смысла), и с) переходу от выраженных суицидальных мыслей к потенциально летальным попыткам самоубийства способствуют диспозиционные, приобретенные и практические факторы, рождающие способность приступить к делу. Так, ЗСТ – это краткая теория, рассматривающая суицид в контексте всего четырех переменных: боли, отчаяния, связности и суицидальной способности.

Обоснованность ЗСТ подтверждает растущее число исследований – в том числе исследования коррелятов суицидального мышления и суицидальных попыток, предикторов последних двух явлений, мотивации к самоубийству, тревожных признаков, касающихся самоубийства и суицидальных попыток, а также мер по ограничению доступа к смертельно опасным возможностям. В итоге ЗСТ вошла в обучающие и профилактические программы по вопросам самоубийств, включая курсы непрерывного образования, программы по предотвращению суицидов в учебных заведениях и материалы по профилактике самоубийств, предназначенные для самопомощи<sup>8</sup>.

Преимущество ЗСТ состоит в контексте, который она предоставляет для понимания последствий отдельных биопсихосоциальных факторов риска и интервенций. В частности, любые явления, провоцирующие боль, отчаяние и/или суицидальную способность, вносят вклад в риск самоубийства. Например, когда антидепрессант снижает суицидальный риск, мы можем предположить, что это происходит благодаря облегчению депрессии, а значит, психологической боли. Мы можем развить мысль дальше, допустив, что снижение уровня депрессии поможет укрепить надежды на будущее и повысить способность к образованию ценных связей. Точно так же при помощи ЗСТ можно

объяснить, почему разные популяции могут демонстрировать повышенный риск суицида. Например, у трансгендерных людей он, скорее всего, обусловлен усилением боли, отчаянья и потерей связей, вызванных повсеместными предубеждениями и дискриминацией, а у медических работников определенных специальностей – возросшей суицидальной способностью (то есть они знают, как достичь летального исхода, и имеют доступ к средствам). Таким образом, благодаря ЗСТ можно лучше разобраться в суицидальном риске с точки зрения различных клинических, социальных и научных аспектов.

Несмотря на последние достижения в теоретической базе, в этой области крайне важно продолжать поиск условий, в которых мысли приводят к попыткам. Возможно, пока к самой перспективной переменной в этом процессе относится суицидальная способность. Как уже упоминалось, эта модель впервые появилась в МЛТС<sup>7</sup>, а позже ее развили в ЗСТ<sup>8</sup>. Вкратце ее суть состоит в следующем: поскольку самоубийство предполагает боль, травмы и смерть, а люди биологически (и, возможно, эволюционно) предрасположены к страху и избеганию боли, травм и смерти, для суицидальной попытки требуется нечто такое, что позволит преодолеть эти барьеры.

Были предложены разные определения и меры оценки суицидальной способности, и большинство данных неоднозначны. Возможно, надежнее всего выглядит вывод о том, что риск суицидальных попыток среди размышляющих растет с увеличением практической способности покончить с собой (под практической способностью понимают знание летальных методов, доступ к ним и опыт их использования). В пользу этого заключения говорят не только последние работы, демонстрирующие взаимосвязь практической способности с суицидальными попытками<sup>8</sup>, но и богатая история исследований, из которых видно, как доступ к средствам достижения летального исхода и меры по обеспечению безопасности от этих средств влияют на показатели самоубийств<sup>9</sup>.

В дальнейших исследованиях необходимо лучше осветить, когда и для кого суицидальное мышление перетекает в суицидальные попытки. Для этого потребуется множество измерений в рамках лонгитюдных моделей, чтобы можно было точно и достоверно оценить колебания переменных, влияющих на суицидальные мысли и попытки. Взгляд на феномен суицидального мышления и попыток сквозь призму модели «от мыслей к действиям» ускорит разработку и совершенствование качества исследований, теоретических основ и клинической помощи в области самоубийств.

**E. David Klonsky<sup>1</sup>, Titania Dixon-Luinenburg<sup>1</sup>, Alexis M. May<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;

<sup>2</sup>Wesleyan University, Middletown, CT, USA

Перевод: Василенко Е.Е. (г. Челябинск)

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

#### Библиография

1. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:307-30.
2. Nock MK, Borges G, Bromet EJ et al. *Br J Psychiatry* 2008;192:98-105.
3. ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S et al. *Can J Psychiatry* 2009;54:824-33.
4. May AM, Klonsky ED. *Clin Psychol* 2016;23:5-20.
5. Klonsky ED, May AM. *Suicide Life Threat Behav* 2014;44:1-5.
6. Klonsky ED, Saffer BY, Bryan CJ. *Curr Opin Psychol* 2018;22:38-43.
7. Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC et al. *Psychol Rev* 2010;117:575-600.
8. Klonsky ED, Pachkowski MC, Shahnaz A et al. *Prev Med* (in press).
9. Anestis MD, Law KC, Jin H et al. *Suicide Life Threat Behav* 2017;47:523-37.

DOI:10.1002/wps.20909

## Избыточное мышление: руминация и психопатология

Ehring T. Thinking too much: rumination and psychopathology. *World Psychiatry* 2021;20.3: 441-442. doi:10.1002/wps.20910

Пациенты, страдающие от проблем с психическим здоровьем, часто предъявляют жалобы на избыточный мыслительный процесс. Их размышления часто сосредоточены на негативных мыслях о симптомах, проблемах или отрицательном опыте.

Традиционно, исследователи и клиницисты рассматривали этот тип навязчивого мышления как эпифеномен, или следствие психического расстройства, или – в контексте когнитивной терапии – были преимущественно заинтересованы в содержании этих мыслей. Тем не менее существует растущее количество свидетельств, указывающих, что руминация, определяемая как процесс возникновения повторяющихся негативных мыслей, является пусковым механизмом, задействованным в развитии и сохранении психопатологии<sup>1</sup>.

Подавляющее большинство исследований, посвященных руминации, рассматривало ее в аспекте депрессии. Автор основополагающей теории способов реагирования S. Nolen-Hoeksema представила руминацию как вариант ответа на сниженное настроение, характеризующийся повторяющимся и пассивным фокусом внимания на симптомах депрессии, их возможных причинах и последствиях<sup>2</sup>. Склонность к руминативному стилю реагирования оказы-

вается в достаточной мере стабильной чертой, оценка выраженности которой может быть произведена с помощью Опросника стилей реагирования (Response Styles Questionnaire, RSQ)<sup>2</sup>.

В настоящее время проведено обширное лонгитюдное исследование, демонстрирующее ассоциацию руминации с: а) развитием эпизодов депрессии; б) устойчивостью уже имеющихся симптомов депрессии; в) медиацией прочих факторов риска (например, негативным стилем мышления, детскими травмами, психологическим стрессом) и депрессии; г) худшим ответом на терапию<sup>1-4</sup>.

Аналогичные данные были получены из экспериментальных исследований, показывающих, что навязчивая руминация приводит к негативному мышлению, худшему решению задач, подавлению инструментального поведения, предвзятому восприятию информации и снижению межличностного функционирования<sup>1,2,4</sup>.

Важно отметить, что, как бы то ни было, руминация имеет отношение не только к депрессии, но и вовлечена в развитие и/или поддержание широкого спектра расстройств, включающих посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожные расстройства, бессонницу, расстройства пищевого поведения, соматоформное расстрой-

ство и расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ<sup>2,3</sup>.

Существует мнение, что повторяющееся негативное мышление (ПНМ) – это трансдиагностический процесс, и тогда руминацию стоит рассматривать в рамках этой всеобъемлющей концепции<sup>3,5</sup>. К примеру, наша исследовательская группа определила ПНМ как тип мышления о какой-либо проблеме (настоящей, прошлой или будущей) или негативном опыте (прошлом или ожидаемом), который является: а) повторяющимся, б) навязчивым, в) требующим значительных усилий, чтобы отвлечься, г) воспринимающимся как непродuktивный, поглощающий все внимание<sup>6</sup>.

Немаловажно, что ПНМ характеризуется процессуальными особенностями, а не содержанием. В частности, на трансдиагностические перспективы явления указывает то, что ПНМ демонстрирует одинаковое течение в рамках различных расстройств, но относят его все же к специфическим для конкретного расстройства и/или идиосинкратическим. Так, феномены, традиционно изучаемые с позиции специфики для отдельных расстройств (а именно – депрессивная руминация, чрезмерное беспокойство при генерализованном тревожном расстройстве, руминация, связанная с травмой, при ПТСР, или постсобытийный анализ при социальной тревоге), теперь рассматриваются как разные проявления одного и того же базового конструкта.

Подтверждающие эту концепцию доказательства были получены из исследования, показывающего, что общие аспекты ПНМ (т.е. трансдиагностический процесс) в большей степени предсказывают депрессивное и тревожное расстройство, чем отражают уникальные особенности специфичных для расстройства беспокойства или руминации<sup>7</sup>. Были разработаны различные опросники для оценки трансдиагностических свойств ПНМ, включая Опросник персвервативного мышления (Perseverative Thinking Questionnaire, PTQ)<sup>6</sup>.

Таким образом, текущие данные согласуются с идеей о том, что ПНМ в целом (а также руминация как отдельный его вид) можно рассматривать как важный процесс, вовлеченный в развитие и поддержание психопатологии в различных диагностических категориях.

Почему тогда некоторые индивиды часто увлекаются ПНМ, несмотря на доказанные отрицательные последствия? Целый ряд теоретических исследований направлен на то, чтобы объяснить это загадочное явление<sup>1,5</sup>. Важный базовый принцип многих из этих моделей – это предположение, что ПНМ – по сути, нормальный процесс, который обычно выполняет адаптивную функцию, предупреждая нас о несостоятельности текущей цели и мотивируя действовать, чтобы уменьшить это несостоятельность. Однако чрезмерное ПНМ, наблюдаемое в контексте психопатологии, явно утратило эту функцию.

Согласно Wells<sup>8</sup>, чрезмерное ПНМ поддерживается сочетанием положительных метакогнитивных убеждений («ПНМ помогает мне лучше справиться с проблемами»), негативных метакогнитивных убеждений («ПНМ опасно»), а также спровоцированных ими дисфункциональных стратегий контроля (например, подавление мыслей). Вдобавок, существуют свидетельства того, что ПНМ в контексте психопатологии часто выполняет функцию избегания как неприятных переживаний (к примеру, отрицательных эмоций, возбуждения, отгалкивающих образов или воспоминаний), так и действий, ведущих к отрицательному подкреплению. Более того, ПНМ может стать умственной привычкой, которая будет запускаться вне зависимости от достижения цели просто по контекстным подсказкам.

С позиции обработки информации, ПНМ можно рассматривать как следствие когнитивных предубеждений, ведущих к частой произвольной активации представлений с негативным содержанием. Кроме того, дефицит когнитивного контроля приводит к недостаточному нисходящему

контролю над этими представлениями, что выливается в фокусе внимания на негативном содержании в виде ПНМ.

В своей авторитетной теории Watkins подчеркивает, что адаптивные и дезадаптивные формы ПНМ можно дополнительно различать по их способу реализации<sup>1,4</sup>. В настоящее время существует множество данных, свидетельствующих о том, что дисфункциональное ПНМ характеризуется отвлеченностью (фокус на общих и деконтекстуализированных мысленных представлениях), тогда как более предметный способ реализации ПНМ (фокус на прямом, конкретном и контекстуализированном опыте, основанном на конкретных событиях и действиях) соотносится с более функциональным исходом.

Важная трансдиагностическая роль ПНМ делает этот процесс многообещающей мишенью для профилактики и лечения. Основываясь на описанных теоретических моделях, исследователи разработали терапевтические вмешательства, направленные на коррекцию ПНМ, включая майндфулнесс-методику, метакогнитивные вмешательства, тренировку когнитивного контроля и когнитивно-поведенческую терапию, ориентированную на руминацию<sup>4</sup>. Кроме того, появились многообещающие данные, свидетельствующие о том, что работа с ПНМ в качестве мишени терапии в группе высокого риска, состоящей из подростков, демонстрирует мощный профилактический эффект за счет значительного снижения частоты развития депрессии<sup>9</sup>.

Суммируя вышесказанное, в то время как первоначально ПНМ изучалось преимущественно в контексте конкретного расстройства, с сильным акцентом на содержании мышления (например, руминация при депрессии, беспокойство при генерализованном тревожном расстройстве), в настоящее время формируется консенсус, декларирующий его изучение с трансдиагностической позиции, сосредоточенной на особенностях самого процесса.

Важным направлением будущих исследований ПНМ является уточнение связей с текущими метамоделами трансдиагностических процессов и механизмов, таких как проект Критериев исследования доменов (Research Domain criteria, RDoC). Вдобавок, учитывая многообещающие данные об эффективности вмешательств, направленных непосредственно на ПНМ, необходимы более систематические исследования для сравнения этих новых вмешательств с традиционными доказательными методами терапии, и исследование предложенных вариантов преобразований.

## Thomas Ehring

Department of Psychology, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

Перевод: Гасенко К.А. (г. Омск)

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

## Библиография

1. Watkins ER. Psychol Bull 2008;134:163-206.
2. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Perspect Psychol Sci 2008;3:400-24.
3. Ehring T, Watkins ER. Int J Cogn Psychother 2008;1:192-205.
4. Watkins ER. Rumination-focused cognitive-behavioral therapy for depression. New York: Guilford, 2016.
5. Ehring T, Behar E. In: Gerlach AL, Gloster AT (eds). Generalized anxiety disorder and worrying. Chichester: Wiley-Blackwell, 2020.
6. Ehring T, Zetsche U, Weidacker K et al. J Behav Ther Exp Psychiatry 2011; 42:225-32.
7. Spinhoven P, Drost J, van Hemert B et al. J Anxiety Disord 2015;33:45-52.
8. Wells A. Metacognitive therapy for anxiety and depression. New York: Guilford, 2008.
9. Topper M, Emmelkamp PMG, Watkins E et al. Behav Res Ther 2017;90:123-36.

DOI:10.1002/wps.20910

# Недостаток точных метааналитических данных в пользу когнитивно-поведенческой терапии для предотвращения психоза

Fusar-Poli P, Radua J, Jauhar S. Lack of robust meta-analytic evidence to favour cognitive behavioural therapy for prevention of psychosis. *World Psychiatry*. 2021;20(3):443-444. doi:10.1002/wps.20896

В то время как достижения в выявлении и прогностической оценке состояния клинически высокого риска развития психоза (CHR-P) у молодых людей в последнее время все больше применяются вживую, эффективность профилактических мер остается неясной<sup>1</sup>.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) на настоящий момент является рекомендуемым вмешательством, но последний сетевой метаанализ<sup>2</sup> не нашел данных в ее поддержку (как и в поддержку многих других рекомендуемых вмешательств) по сравнению с контрольной группой (т.е. с вмешательствами по показаниям). Дальнейший независимый попарный метаанализ группой Cochrane<sup>3</sup> подтвердил такие результаты, заключая, что «нет убедительных, высококачественных свидетельств» того, что любое вмешательство более эффективно, чем лечение по показаниям (также недавно был опубликован другой попарный метаанализ<sup>4</sup>, но в нем использовались более старые данные). Дальнейший зонтичный обзор показал отсутствие доказательств в пользу влияния КПТ на клинические исходы, такие как приемлемость лечения, выраженность ослабленных позитивных/негативных симптомов, депрессия, связанный с симптомами дистресс, социальное функционирование, общее функционирование качество жизни<sup>5</sup>. Эти исследования подчеркивают, что неточность данных высока и необходимо быть внимательными при рекомендации КПТ для профилактики психоза у лиц из группы CHR-P.

По сравнению с этими предостережениями обращает на себя внимание недавний попарный метаанализ<sup>6</sup>, который обнаружил «четкие и ясные доказательства в поддержку когнитивно-поведенческой терапии в снижении перехода» в психоз и снижения выраженности ослабленных психотических симптомов.

Во-первых, от момента проведения предыдущего сетевого/кохрейновского метаанализа<sup>2,3</sup> не было опубликовано крупных рандомизированных контролируемых исследований КПТ, что может привести к разным заключениям. В этот период было опубликовано лишь небольшое, проводившееся в одном центре исследование (N=58)<sup>7</sup>. У него есть некоторые слабости относительно измерения исходов, некорректная интерпретация выводов функции Каплана-Майера, выборочное сообщение результатов и проблемы в соответствии рекомендациям CONSORT (напр., проблемы с регистрацией исследования)<sup>8</sup>. Используя Метод Оценки Клинических Испытаний, недавний мета-анализ<sup>6</sup> присвоил этому исследованию КПТ высшую методологическую квалификацию (97/100) из всех рандомизированных контролируемых испытаний, когда-либо проводившихся с участием лиц из группы CHR-P. Трудно понять, как исследование, которое никогда не было зарегистрировано, с неточностями в психометрической классификации и базовыми ошибками в статистической отчетности получило такой высокий рейтинг, что заставляет сомневаться в валидности оценки, проводимой в метаанализе<sup>6</sup>.

Во-вторых, хотя протокол этого метаанализа утверждает, что неопубликованная литература рассматривалась к включению, авторы исключили большое исследование СВТ PREVENT (N=216), хотя его предварительные результаты – отсутствие статистически значимого эффекта КПТ для профилактики психоза – были доложены на крупной

международной конференции и включены в предыдущий сетевой метаанализ<sup>3</sup>. Тот факт, что авторы исключили крупное исследование КПТ, означает, что на результаты обсуждаемого анализа<sup>6</sup> может влиять предубеждение к публикациям.

В самом деле, авторы этого метаанализа подтверждают, что достаточно лишь одного недостающего результата исследования, чтобы их находки стали незначительными<sup>6</sup>. Чтобы эмпирически это проверить, мы обновили этот метаанализ, убрав низкокачественное небольшое исследование<sup>7</sup> и добавив большое исследование PREVENT. Обновленный уровень риска для КПТ по сравнению с контрольной группой для предотвращения перехода в психоз на протяжении 12 мес был 0,631 (95% ДИ: 0,388–1,028,  $p=0,064$ ), что показывает отсутствие значимых метааналитических доказательств того, что КПТ может доказанно предотвратить переход в психоз.

В-третьих, авторские заключения о том, что КПТ может значительно уменьшить ослабленные психотические симптомы, конфликтует с очень маленьким размером эффекта, который приближается к незначительному (стандартизованная разница средних = -0,15, 95% ДИ: от -0,28 до -0,01)<sup>6</sup>, что навряд ли связано с клинически значимой пользой в реальной жизни.

И в заключение, на обсуждаемый метаанализ может влиять предубеждение к публикациям, что увеличивает вероятность результатов исследований в пользу КПТ быть опубликованными. Например, дополнительные переходы в психоз кроме тех, которые были доложены изначально, включались как «наиболее точные данные об уровнях перехода»<sup>6</sup>. Такие данные никогда не назывались первичными исходами в оригинальных публикациях, и операционализация первичных исходов не уточняется а priori в соответствующем протоколе анализа.

Учитывая вышеприведенные аргументы, мы заключаем, что недостаток точных метааналитических свидетельств в поддержку КПТ в предотвращении психоза, как описано в самом последнем сетевом метаанализе и метаанализе Cochrane<sup>3</sup>, до сих пор сохраняется. Эти метаанализы, в которых заметна методологическая неточность и неполнота имеющихся данных, могут вызвать разочарование и фрустрацию в слишком оптимистичной литературе в поддержку КПТ.

Ранее предлагалась идея, что неблагоприятные данные должны рассматриваться в контексте, поскольку польза для профилактики – самый важный вопрос для пациента, его семьи и специалиста<sup>9</sup>. Однако, хотя цель профилактической психиатрии, без сомнения, благородна, четкое признание ограничений научного метода – важнейший фактор продвижения науки. Мы считаем, что недостаток достаточных метааналитических доказательств в поддержку КПТ должен стимулировать, а не разочаровывать, коллегиальные попытки развития новых превентивных вмешательств для лиц из группы CHR-P.

Несколько крупных международных исследований экспериментального лечения (напр., с помощью каннабидиола), в комбинации со стратегиями контроля возрастания риска, инновационными сервисами по оказанию психиатрической помощи молодежи, гибкими дизайнами исследова-

ний, стратификацией и детализированными подходами в медицине, находятся сейчас в работе<sup>5</sup>. Мы надеемся, что эти глобальные инициативы в скором времени предоставят нам столь необходимые эффективные вмешательства для предотвращения психоза у лиц из группы CHR-P.

**Paolo Fusar-Poli<sup>1,3</sup>, Joaquim Radua<sup>1,4,5</sup>, Sameer Jahuar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Department of Brain and Behavioral Science, university of Pavia, Pavia, Italy; <sup>4</sup>Imaging Mood and Anxiety-Related Disorders (IMARD) Group, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS) and Mental Health Research Networking Center (CIBERSAM), Barcelona, Spain; <sup>5</sup>Centre for Psychiatric Research and Education, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Перевод: Скугаревская Т. О. (г. Минск)

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

## Библиография

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 755-65.
2. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018; 17: 196-209.
3. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 11:CD012236.
4. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. *J Clin Psychiatry* 2020; 81:17r12053.
5. Fusar-Poli P, Davies C, Solmi M et al. *Front Psychiatry* 2019; 11: 764.
6. Mei C, van der Gaag M, Nelson B et al. *Clin Psychol Rev* 2021; 86: 102005.
7. Pozza A, Dettore D. *J Clin Psychol* 2020; 76: 392-405.
8. Fusar-Poli P, Radua J, McKenna PJ et al. *Front Psychiatry* 2020; 11: 394.
9. Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A et al. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 378-80.

DOI: 10.1002/wps.20896

# Выборочная отчетность о результатах и эффективности психотерапии депрессии

Miguel C, Karyotaki E, Cuijpers P, Cristea I. Selective outcome reporting and the effectiveness of psychotherapies for depression. *World Psychiatry*. 2021;20(3):444-445. doi:10.1002/wps.20900

Только 40% исследований по психотерапии депрессии, опубликованных в период с 2015 по 2018 г., были проспективно зарегистрированы, а расхождения между публикациями и протоколами были отмечены в 76% зарегистрированных исследований<sup>1</sup>. Часто предполагается, что подобные расхождения являются результатом намеренного выбора статистически значимых результатов («выборочная отчетность»). Однако расхождения могут быть вызваны другими причинами: обоснованными поправками по отношению протоколу, логистическими трудностями или небрежностью.

Обзор исследований, опубликованных в журналах по клинической психологии за 4 года<sup>2</sup>, выявил 27 проспективно зарегистрированных испытаний, из которых только 13 содержали четко указанные критерии первичной эффективности и временные точки для оценки. Среди этих 13 испытаний четыре содержали отклонения от протокола в пользу значимых результатов (по двум другим это было невозможно оценить). Однако трудно достоверно оценить распространенность и влияние выборочной отчетности по исследованиям таких небольших когорт испытаний. В связи с этим мы изучили различия в эффективности, связанные с выборочной отчетностью, в полной когорте проспективно зарегистрированных исследований по психотерапии депрессии.

Мы провели предварительно зарегистрированный обзор (PROSPERO: CRD42019136130) всех рандомизированных испытаний, сравнивающих психологические вмешательства с контролем при депрессии у взрослых, зарегистрированных после 1 июля 2005 г., когда требования к регистрации в журналах стали широко распространенными<sup>3</sup>. Мы выбирали испытания из регулярно обновляемого метаанализа психотерапевтических методов лечения депрессии (<https://osf.io/825c6/>), используя последнюю версию (1 января 2020 г.). Мы определили совпадающие регистрации по публикациям, поиску по ключевым словам в публичных реестрах, или, если это не удавалось, контактируя с исследователями.

Регистрация считалась проспективной, если она появлялась в течение 1-го месяца после начала регистрации. Для

проспективно зарегистрированных испытаний с заранее заданными критериями эффективности и временными точками оценки мы оценивали изменения первичных исходов депрессии между реестрами и публикациями. Возможные несоответствия включали<sup>4</sup>: а) отсутствие зарегистрированного первичного результата (непредоставление данных); б) добавление нового, незарегистрированного первичного результата; в) понижение зарегистрированного первичного результата до вторичного; г) повышение статуса вторичного зарегистрированного результата до первичного; е) изменения момента времени оценки; е) изменения в методике анализа. Выборочная отчетность оценивалась по пунктам а) или б), а по другим несоответствиям – на основании заключения двух независимых исследователей.

Размер эффекта рассчитывался как стандартизованная разность средних (SMD) между вмешательством и контролем для первичных исходов депрессии после лечения или в момент времени, указанный как первичный, на основании данных из публикаций. Для данных о событиях (например, ответ, ремиссия) мы вычислили отношения шансов и преобразовали их в SMD<sup>5</sup>. Мы объединили размеры эффектов отдельно для исследований с выборочной отчетностью и без нее, используя устойчивое оценивание дисперсии (robust variance estimation) с весами (weights) из модели случайных эффектов, корректировку для небольшой выборки и предполагаемую корреляцию между всеми парами размеров наблюдаемых эффектов 0,8<sup>6</sup>. Анализ был проведен в Stata/SE 16.1.

Мы обнаружили, что из 353 рандомизированных контролируемых испытаний в когорте 185 начали регистрацию после июля 2005 г. Из них 142 (77%, 95% ДИ: 70–83%) были зарегистрированы. Семьдесят пять испытаний (40%, 95% ДИ: 33–48%) были зарегистрированы проспективно, 11 из которых (15%, 95% ДИ: 8–25%) без указания критериев эффективности или временных точек для оценки результат. Пятьдесят одно испытание (68%, 95% ДИ: 56–78%) не имело выборочной отчетности. Расхождения между реестрами и отчетами были выявлены в 19 из 75 (25%, 95% ДИ: 16–37%) исследований, из которых 13 (17%, 95% ДИ: 10–28%) были расценены как предполагаю-

щие выборочную отчетность. В шести испытаниях без зарегистрированных первичных исходов мы получили четыре ответа от исследователей, объяснивших, что критерий эффективности был исключен до начала сбора данных.

Суммарный размер эффекта составил -0,81 (95% ДИ: от -1,25 до -0,38,  $\tau^2 = 0,22$ ) для испытаний с выборочной отчетностью и -0,54 (95% ДИ: от -0,65 до -0,43,  $\tau^2 = 0,10$ ) для испытаний без нее. Когда анализ ограничивался исходами, зарегистрированными как первичные, размер эффекта в испытаниях с выборочной отчетностью был немного снижен до -0,75 (95% ДИ: от -1,21 до -0,29). И наоборот, исключение шести испытаний, в которых нет зарегистрированных первичных результатов, привело к значительному уменьшению размера эффекта для испытаний с выборочной отчетностью (SMD = -0,51, 95% ДИ: -0,83 до -0,19), что очень близко к результату для исследований без выборочной отчетности. Точно так же исключение четырех испытаний с добавленным незарегистрированным первичным исходом привело к снижению показателей (SMD = -0,62, 95% ДИ: от -1,00 до -0,24) в исследованиях с выборочной отчетностью. Наконец, анализы, ограниченные самоотчетами и неслепыми измерениями, показали существенно больший размер эффекта для испытаний с выборочной отчетностью (SMD = -1,02, 95% ДИ: от -1,66 до -0,38), но минимальные изменения для испытаний без нее (SMD = -0,57, 95% ДИ: от -0,69 до -0,44).

Наши результаты подтверждают предыдущие меньшие и более ограниченные исследования<sup>1,2</sup>, показывая, что даже после того, как многие журналы стали требовать отправки материалов предварительной регистрацией, проспективная регистрация осуществляется только в 40% исследований психотерапии депрессии. Среди проспективно зарегистрированных испытаний 25% показали расхождения между регистрацией и публикациями, а для 17% мы расценили эти расхождения как благоприятствующие статистической значимости. Несмотря на то, что их относительно немного, испытания с выборочной отчетностью были связаны со значительно большей эффективностью при объединении в метаанализ. Размеры эффекта различались на SMD 0,27 между испытаниями с выборочной отчетностью и без нее. Для справки, выборочная публикация исследований психотерапевтических средств от депрессии была связана с раз-

личиями в эффективности 0,32<sup>7</sup>. Испытания, в которых не сообщалось о зарегистрированных исходах или добавлялись незарегистрированные, стали основными факторами инфляции размера эффекта.

Эти данные предполагают, что отсутствие предварительной регистрации и расхождения между регистрацией и публикациями остаются обычным явлением в испытаниях психотерапии депрессии и связаны с увеличением размеров эффекта в этих испытаниях, что способствует неопределенности в оценке результатов психологических вмешательств<sup>8,9</sup>.

#### Примечания

Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NBYW8>.

**Clara Miguel<sup>1</sup>, Eirini Karyotaki<sup>1</sup>, Pim Cuijpers<sup>1</sup>, and Ioana A. Cristea<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia Italy; <sup>3</sup>RCCS Mondino Foundation, Pavia Italy

Перевод: Мамедова Г.Ш. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

#### Библиография

1. Stoll M, Mancini A, Hubenschmid L et al. *J Clin Epidemiol* 2020;128:49-56.
2. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:65-77.
3. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1.
4. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. *JAMA* 2004;291:2457-65.
5. Chinn S. *Stat Med* 2000;19:3127-31.
6. Tipton E. *Psychol Methods* 2015;20:375-93.
7. Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH et al. *PLoS One* 2015;10:e0137864.
8. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
9. Kendall T. *World Psychiatry* 2019;18:293-5.

DOI:10.1002/wps.20900

## Оценка воспроизводимости эффектов психотерапии при расстройствах настроения и тревожных расстройствах: возможная полезность многоцентровых исследований

Flückiger C, Paul J, Hilpert P, et al. Estimating the reproducibility of psychotherapy effects in mood and anxiety disorders: the possible utility of multicenter trials. *World Psychiatry*. 2021;20(3):445-446. doi:10.1002/wps.20901

Оценка воспроизводимости эффекта психотерапии – принципиально важная задача. Это особенно важно для исследований, которые демонстрируют большой размер эффекта, поскольку включение работ с ложноположительными результатами в общий массив данных для последующего анализа может привести к ошибочным выводам относительно эффективности психотерапевтического подхода<sup>1</sup>.

Многоцентровые исследования позволяют исследователям непосредственно оценивать воспроизводимость эффектов в разных центрах и в сопоставимых условиях (таких, например, как процедура регистрации, критерии

включения/исключения, порядок обследования). Таким образом, проведение исследований в различных центрах приближается к процедуре непосредственного воспроизведения результатов. В последних стандартах за результатами, полученными в рамках многоцентровых исследований, также признается преимущество<sup>2</sup>.

Данная работа предполагала изучение эффективности подходов, включающих психотерапию, для лечения тревоги и депрессии, по данным отдельных центров, работающих в рамках многоцентровых исследований. Мы изучили следующие аспекты этих исследований: а) как часто сообща-

лось о вариабельности результатов лечения в отдельных центрах (т.е. случайные эффекты, связанные с исследовательским центром) и/или б) как часто учитывалось положительное влияние взаимодействия разных центров по вопросам лечения (т.е. фиксированные эффекты, связанные с исследовательским центром)<sup>3</sup>.

Чтобы получить репрезентативную выборку недавних многоцентровых исследований, мы провели систематический поиск исследований, проиндексированных в период с 2010 по 2020 г. в Medline, PsycINFO и Информационном центре образовательных ресурсов (ERIC), дата запроса – 18 июля 2020 г. Поиск проводился по ключевым словам «мультицентровый ИЛИ многоцентровый» в сочетании с «психотерапия, терапия ИЛИ консультирование» и «депрессия ИЛИ тревожность», тип публикации – «клинические испытания» на «взрослом населении». Поиск дал 184 статьи, 30 из которых касались результатов лечения в рамках многоцентровых рандомизированных клинических исследований (всего в них приняли участие 6638 пациентов, от 22 до 1025 человек в одном исследовании). Описательные характеристики 30 выявленных многоцентровых исследований авторы готовы предоставить по запросу.

Во всех 30 отчетах ключевое слово «мультицентровый» упоминалось в заголовке или аннотации, а также в разделе «Методы». Количество центров варьировалось от 2 до 30, в 4 отчетах количество центров не сообщалось. В большинстве исследований изучалась эффективность лечения (например, на основе изменения выраженности симптомов), а в четырех исследованиях изучались экономические результаты (например, анализ экономической эффективности). В 20 исследованиях сообщалось, по крайней мере, об одном значительном лечебном эффекте (максимальная *d* Коэна варьировалась от 0,23 до 3,44).

Только в одном (3%) из 30 исследований<sup>4</sup> место проведения рассматривалось как случайный фактор, что позволяет сделать общие выводы о вариабельности исходов в зависимости от места проведения. В трех (10%) исследованиях<sup>5-7</sup> сообщается о результатах взаимодействия нескольких центров в процессе лечения. Кроме того, в семи исследованиях сообщалось, что эффекты, зависящие от места проведения, были «незначительными», без дальнейших уточнений. Из семи исследований, показавших значительные различия в эффектах лечения (максимальная *d* Коэна >0,80),

только в одном<sup>4</sup> сообщалось о статистической оценке эффекта в зависимости от центра.

Сильной стороной многоцентровых исследований является возможность оценить воспроизводимость результатов. Наш систематический обзор показывает, что, хотя в исследованиях четко указано, что в них задействовано несколько центров, и часто упоминается, что это повышает ценность исследования, весь потенциал этого дизайна исследователи не используют: случайные и фиксированные эффекты, зависящие от центра, редко оцениваются, и из-за этого невозможно составить впечатление о воспроизводимости результатов.

Чтобы правильно ее оценить, мы рекомендуем авторам многоцентровых исследований сообщать результаты, полученные в отдельных центрах, и оценивать эффекты, зависящие от места проведения (то есть различия в результатах между разными исследовательскими центрами)<sup>8</sup>.

**Christoph Flückiger<sup>1</sup>, Jessica Paul<sup>1</sup>, Peter Hilpert<sup>2</sup>, Andreea Vișlă<sup>1</sup>, Juan-Martin Gómez Penedo<sup>1</sup>, Greta Helene Probst<sup>1</sup>, Bruce E Wampold<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Zürich, Zürich, Switzerland;

<sup>2</sup>Department of Psychology, University of Surrey, Guildford, UK;

<sup>3</sup>Modum Bad Psychiatric Center, Vikersund, Norway;

<sup>4</sup>University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

#### Библиография

1. Frost D, Baskin TW, Wampold BE. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020; 29: e128.
2. Appelbaum M, Cooper C, Kline RB et al. *Am Psychol* 2018; 73: 3-25.
3. Wampold BE, Serlin RC. *Psychol Methods* 2000; 5: 425-33.
4. Pakpour AH, Modabbernia A, Lin C-Y et al. *Psychol Med* 2017; 47: 2528-39.
5. Bot M, Brouwer IA, Roca M et al. *JAMA* 2019; 321: 858-68.
6. Herrmann-Lingen C, Beutel ME, Bosbach A et al. *Psychosom Med* 2016; 78: 704-15.
7. Otto MW, Pollack MH, Dowd SM et al. *Depress Anxiety* 2016; 33: 737-45.
8. Lewandowsky S, Oberauer K. *Nat Commun* 2020; 11: 358. DOI:10.1002/wps.20901

## Новые ресурсы для понимания ценностей пациентов в контексте совместного принятия клинических решений

Fulford KWM, Handa A. New resources for understanding patients' values in the context of shared clinical decision-making. *World Psychiatry*. 2021;20(3):446-447. doi:10.1002/wps.20902

Широко признанный факт, что совместное принятие решений врачом и пациентом лежит в основе индивидуально-го подхода к лечению. Например, недавно в Великобритании решением Верховного суда, которое частично было основано на прецедентах в международной практике, касающейся прав человека, пункт о совместном принятии решений был внесен в информированное согласие на лечение<sup>1</sup>, и впоследствии соответствующие изменения были внесены в нормативные документы.

Совместное принятие решений подразумевает, что в ходе диалога врач и пациент приходят к общему пониманию, как использовать существующие данные доказательной меди-

цины о преимуществах и недостатках разных терапевтических подходов в соответствии с целями и ценностями пациента. В психиатрии и вопросы доказательности, и ценностей пациента в такой модели являются спорными<sup>2</sup>. В результате, как говорилось в недавней статье, также опубликованной в этом журнале<sup>3</sup>, существует значительный разрыв между теоретическими принципами и клинической практикой: психиатры поддерживают принцип совместного принятия решений в теории, но на практике именно врач играет ведущую роль в принятии решения.

Именно в этом вопросе – преодолении разрыва между теорией и практикой – могут найти применение новые дан-



ные из практики, основанной на ценностях пациента. Традиционно сомнения и вопросы вызывает именно проблема доказательности (и она действительно требует дальнейшей разработки). Но во многих ситуациях аспект ценностей пациента – понимание, что в процессе лечения важно именно для него – может иметь значение, по крайней мере равное по важности<sup>4</sup>. В связи с этим подход, основанный на ценностях пациента, с самого начала подчеркивает важность образования и систематизации данных в сфере ценностей различных групп пациентов<sup>5</sup>. Последние теоретические разработки в этой сфере расширили понимание ценностного аспекта в двух направлениях: от индивидуальных ценностей к культурным и от явных ценностей к скрытым. Оба этих направления имеют принципиальное значение.

Важность понимания культурных ценностей в психиатрии сейчас широко признана. В последние годы активное развитие процессов глобализации, миграции, культурного обмена естественным образом приводит к развитию транскультурной психиатрии. Как пример использования транскультурного подхода в психиатрии для совместного принятия решений и организации персонализированного подхода в лечении, можно привести сводку данных о культурных факторах, которые могут быть полезны в интерпретации симптомов; эта информация была впервые включена в DSM-IV и затем представлена в обновленном виде DSM-5.

Среди новых данных из практики, основанной на ценностях пациента, в том числе культурных – недавно опубликованная в открытом доступе коллекция из примерно пятидесяти тематических исследований и комментариев, иллюстрирующих разнообразие политики и практики в области психического здоровья в разных странах<sup>6</sup>. Подобно сводке культурных особенностей в диагностических руководствах, этот сборник охватывает широкий спектр феноменов, исследованных в разных географических регионах (не только в западных странах), но и с точки зрения разных групп населения (например, он включает ряд автобиографических рассказов пациентов). Коллекция дополняет и расширяет объем данных по транскультурной психиатрии в двух отношениях: во-первых, она подразумевает учет ценностей пациентов (хотя это и не заявлено эксплицитно) и представляет существующие различия в позитивном свете, а не как препятствия в работе. Последний аспект представляется особенно важным: как отмечено в вышеупомянутой статье<sup>3</sup>, резилентность и протективные факторы, в том числе культурные, имеют принципиальное значение для выздоровления.

Такое изменение точки зрения подходит также для решения проблем, связанных со скрытыми ценностями. Само понятие скрытых ценностей для психиатрии не ново. Так, одна из ключевых целей в психоанализе – сделать бессознательные (то есть скрытые) желания, ценности и убеждения доступными для сознания. Современная клиническая практика, основанная на ценностях пациента, предлагает ряд новых подходов для доступа к скрытым (в том числе бессознательным) ценностям. Например, феноменология, лежащая в основе традиционной описательной психопатологии, была применена к проблеме понимания скрытых ценностей у пациентов с нервной анорексией<sup>7</sup>, зависимостью от психоактивных веществ и алкоголя<sup>8</sup>. Другие способы выявления скрытых ценностей могут быть заимствованы из герменевтики, эстетики и смежных областей гуманитарных наук, из аналитической моральной философии, из истории идей и моделей, используемых в когнитивных науках. Как и в случае с культурными ценностями, каждая из этих областей, в соответствии с ценностно-ориентированным подходом, не только выявляет отрицательные стороны потребностей и трудностей пациента, но и рассматривает эти скрытые ценности как ресурс для выздоровления, фактор резилентности.

Конечно, для преодоления разрыва между теоретическими принципами и практикой совместного принятия решений требуется больше, чем просто понимание ценностей пациентов (что само по себе важная и трудная задача). Сейчас развиваются и смежные области практики в рамках ценностно-ориентированного подхода, например, социальные и политические инициативы: существует руководство для работодателей по потребностям людей, которые слышат голоса (<https://valuesbasedpractice.org/more-about-vbp>); инициатива совместного обучения по вопросам расового равенства в области психического здоровья (<https://valuesbasedpractice.org/what-do-we-do/webinars>); и недавно профинансированная и коллегиально разработанная национальная программа по изучению новых моделей общественного психического здоровья (<https://valuesbasedpractice.org/what-do-we-do/webinars>).

Еще одно, ключевое направление развития практики, ориентированной на ценности пациентов, – это обучение; это направление постулировалось как принципиально важное с самого начала. Среди новых инициатив по обучению – международная интернет-программа для магистров по феноменологии и ценностно-ориентированной клинической практике (PVbCC). Эта программа спонсируется Центром сотрудничества по ценностно-ориентированной практике в Оксфорде и Школой медицинских наук Санта-Каса-де-Сан-Паулу в Бразилии, а также международными партнерами (включая Секцию философии и гуманитарных наук ВПА); участникам предлагается серия мастер-классов с экспертами из разных стран мира (см. <https://metamastersonline.com>). Таким образом, помимо прохождения соответствующих программ обучения в родной стране, у участников есть возможность получить опыт международного сотрудничества. Таким образом, программа PVbCC поможет построить то, что много лет назад, предвосхищая современные разработки, бывший президент Королевского колледжа психиатров Дж. Бирли<sup>9</sup> назвал «открытым международным сообществом» заинтересованных сторон в области психического здоровья, которое станет основой для передовой практики в области психического здоровья и индивидуального подхода к каждому пациенту.

### **Kenneth W.M. Fulford<sup>1,2</sup>, Ashok Handa<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>St. Catherine's College, Oxford, UK;

<sup>2</sup>Faculty of Philosophy, University of Oxford, Oxford, UK;

<sup>3</sup>Nufeld Department of Surgical Sciences, J. Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Перевод: Шишкова Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

### **Библиография**

1. Herring J, Fulford KWM, Dunn M et al. *Med Law Rev* 2017;25:582-603.
2. Hughes JC, Crepaz-Keay D, Emmett C et al. *Br J Psychiatry Adv* 2018;24:93-100.
3. Maj M, van Os J, De Hert M et al. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
4. Handa IA, Fulford-Smith L, Barber ZE et al. *BMJ* 2016;354:i1652.
5. Fulford KWM, Peile E, Carroll H. In: Fulford KWM, Peile E, Carroll H (eds). *Essential values-based practice: clinical stories linking science with people*. Cambridge: Cambridge University Press, 2012:39-54.
6. Stoyanov D, Stanghellini G, Van Staden W et al. *International perspectives in values-based mental health practice: case studies and commentaries*. Berlin: Springer Nature, 2021.
7. Stanghellini G, Mancini M. *The therapeutic interview in mental health: a values-based and person-centered approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
8. Messas G, Fulford KWM. *Estudos de Psicologia* 2021;38:e200102.
9. Birley J. In: Dickenson D, Fulford KWM (eds). *In two minds: a case-book of psychiatric ethics*. Oxford: Oxford University Press, 2000:327-35.

DOI:10.1002/wps.20902

# Сравнительный анализ использования диагнозов по DSM-5 и других клинических данных психиатрами из академических кругов США при оценке и лечении психотических расстройств

Cohen BM, Ravichandran C, Öngür D, Harris PQ, Babb SM. Use of DSM-5 diagnoses vs. other clinical information by US academic-affiliated psychiatrists in assessing and treating psychotic disorders. *World Psychiatry*. 2021;20(3):447-448. doi:10.1002/wps.20903

Классификация DSM основана на обширных и длительных наблюдениях за пациентами, и многие ее категории были предложены более чем 100 лет назад. Авторы классификации в свое время признали, что и эти тщательно разработанные модели нуждаются в доработке<sup>1</sup>. Вариант классификации, существующий на сегодняшний день, охарактеризовали как «первое приближение», которое нуждается в дополнительных уточнениях<sup>2</sup>. В ходе доработки классификация должна стать более надежной, достоверной, полной и удобной для применения в клинической практике<sup>3,4</sup>.

Хотя в рутинной клинической практике решение о тактике лечения принимается на основе диагноза по DSM, в самой классификации подчеркивается, что необходимо использовать также и другие данные, полученные при обследовании. Таким образом, на практике учитывается более широкий круг проблем, чем в определении диагностической категории<sup>5</sup>.

С целью оценить полезность и полноту классификации мы попросили ряд врачей поучаствовать в онлайн-опросе на основе RedCap. Специалистам предлагалось ответить на вопросы о том, как они используют диагнозы DSM среди прочих клинических данных при обследовании и лечении пациентов с психотическими расстройствами (например, шизофренического спектра, биполярным и большим депрессивным расстройством с психотическими симптомами). Участниками опроса стали психиатры из 27 академических центров США, поскольку они больше всех пользуются DSM и чаще других специалистов участвуют в решении вопроса о введении новых критериев и практике их применения. Опросник был анонимным, вознаграждение участникам не предлагалось. Исследование было одобрено и классифицировано как исключение наблюдательным советом Partners Healthcare.

Респонденты оценивали, какое значение в их практике имеют 9 клинических параметров (диагноз по DSM-5, конкретные жалобы и симптомы, их тяжесть, история развития, сопутствующие заболевания, предшествующее лечение, социальное функционирование, семейный анамнез и фармакологический опыт), при оценке состояния в плане диагностики и выбора терапевтической тактики (прогноз, необходимость в активном вмешательстве, рекомендуемые препараты и психосоциальные методы лечения). Оценка проводилась с использованием шкалы Ликерта с пятью вариантами в диапазоне от «абсолютно не важно» (которому присваивается значение 1) до «крайне важно» (которому присваивается значение 5).

Из 566 психиатров, приглашенных для участия в опросе, полностью заполнили опросник 129 (22,8%). Среди них были представители обоих полов и разных возрастов, из разных регионов, практикующие в различных условиях. Результаты показали, что все 9 критериев оценки считались как минимум умеренно важными как минимум для одной клинической цели. При проверке первичной гипотезы было обнаружено, что значимость текущих симптомов и жалоб врачи оценивали достоверно выше ( $X^2=667$ ,  $p<0,001$ ). При вторичной проверке с использованием подхода пересече-

ния-объединения гипотеза подтвердилась: конкретные симптомы и жалобы психиатры оценивали как наиболее важный среди перечисленных в опросе параметров (средняя оценка значимости этого пункта – 4,46,  $t=5,86$ ,  $p<0,001$ ). Диагноз по DSM-5 имел самый низкий рейтинг важности для специалистов (среднее значение =2,77).

Апостериорные t-тесты также продемонстрировали, что среднее значение для диагноза DSM-5 было значительно ниже, чем для любого другого критерия оценки (среднее > 3,58,  $t_{121-123}<-9,65$ ,  $p<0,001$ ), за исключением семейного анамнеза (среднее =2,84,  $t_{123}=-0,77$ ,  $p=0,44$ ). Апостериорные тесты с использованием линейной регрессии не выявили связи между разностью в средней оценке значимости пунктов «предъявляемые жалобы и симптомы» и «диагнозом по DSM-5» с одной стороны, и такими показателями, как возраст ( $t_{122}=-0,43$ ,  $p=0,67$ ); пол ( $t_{120}=1,04$ ,  $p=0,30$ ); регион США ( $X_{(4)}^2=1,21$ ,  $p=0,88$ ); условия практики (с вариантами ответа «стационарные», «стационарные и другие», «частные» и «амбулаторные»  $X_{(3)}^2=2,37$ ,  $p=0,50$ ) и количество обследованных пациентов ( $X_{(4)}^2=0,97$ ,  $p=0,91$ ).

Мы не ставили задачу перечислить все возможные параметры, на которые врачи обращают внимание при клинической оценке, но включили в опросник открытый вопрос, где психиатры могли указать факторы, которые считают важными. Среди ответов на этот вопрос часто встречались следующие: ранее выставленные диагнозы, возраст, когнитивное функционирование, суицидальный риск/суицидальные попытки в анамнезе, эпизоды насилия, заключения судебно-медицинской экспертизы, правовой и социальный статус, происхождение, профессиональный анамнез, заинтересованность родственников, критика, отношение к обследованию и лечению, предпочтения по лечению, рапорт, финансовое благополучие.

За время проведения опроса было опубликовано исследование с изложением экспертных мнений по МКБ-11, классификации, схожей с DSM по содержанию и категориальному подходу<sup>6</sup>. В этом международном исследовании были рассмотрены все категории в МКБ и DSM, а также приводились данные, какая из классификаций чаще используется для административных целей, в целях управления в сфере здравоохранения, профессиональной коммуникации и обучения. Наш опрос проводился только среди психиатров, работающих в США, касался только психотических расстройств, и в его задачи входило определить ценность диагноза по DSM в сравнении с другими клиническими данными. Таким образом, два этих исследования частично пересекались. Наши результаты согласуются с выводами международного исследования о том, что категории МКБ и DSM наиболее часто используются в административных и финансовых целях, а также в профессиональном общении. В существенно меньшей степени классификационные категории используются при определении лечебной тактики и прогноза.

Наше исследование дало схожие результаты в отношении конкретно пациентов с психотическими расстройствами: диагноз по DSM-5 имеет для клиницистов меньшее

значение, чем другие индивидуальные особенности болезни, особенно разновидности и выраженность симптомов, наличие сопутствующих заболеваний и прочих важных анамнестических сведений. В других исследованиях как важные для клиницистов выделялись такие факторы, как суицидальный риск, история употребления рекреационных наркотиков, патология беременности и родов у матери, нежелательные явления терапии за весь период лечения и в последнее время, а также социальное познание и когнитивное функционирование<sup>5</sup>. Такой подход к описанию клинического случая представляется более гибким, чем просто присвоение диагностической категории. Немаловажно учесть и данные о динамике состояния.

При интерпретации полученных результатов следует учитывать, что мы привлекали к участию только специалистов из известных академических центров. Большинство (70,5%) респондентов работали в стационаре, что ожидаемо для врача, работающего с психотическими расстройствами. Кроме врачебной практики, многие наши респонденты занимаются преподаванием и участвуют в проведении исследований. Большая часть выборки не прошла опросник, но полученный в нашем исследовании процент ответов (22,8%) типичен для онлайн-опросов<sup>7</sup>. Возможно, те, кто принял участие в опросе, заинтересовались темой исследования и сами размышляли над поставленными вопросами. Нельзя уверенно назвать наших респондентов репрезентативной выборкой американских психиатров, но следует отметить, что положения, которые более ста лет назад легли в основу МКБ и DSM, исходили от сотрудников тех же учреждений. С того времени не было попыток провести переоценку этих положений в принципиально отличающихся учреждениях<sup>1</sup>.

Подводя итоги, хотелось бы напомнить, что все изменения в DSM и МКБ вносятся с целью увеличить их точность и применимость в клинической практике<sup>8</sup>. Классификации могут принести большую пользу в определении лечения и прогноза, если официальные диагностические системы будут включать клинические параметры, на которые обра-

щают внимание врачи. В пользу их практической значимости свидетельствует тот факт, что они уже длительное время используются для принятия решений в клинических условиях. Новая модель диагностической классификации могла бы включать не только категории, но и дополнительные классификаторы, соответствующие особо значимым симптомам и их выраженности<sup>9</sup>. Такие модели еще предстоит разработать и опробовать, и, если они продемонстрируют преимущества по сравнению с существующими, заняться их внедрением.

D. Öngür получает поддержку от Национального института здоровья США / Национального института психического здоровья (грант № K24MH104449). Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте <https://www.mcleanhospital.org/figures-tables>.

**Bruce M. Cohen, Caitlin Ravichandran, Dost Öngür, Peter Q. Harris, Suzann M. Babb**

Harvard Medical School and McLean Hospital, Boston, MA, USA

Перевод: Шишкова Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

#### Библиография

1. Kendler KS. *Mol Psychiatry* 2012;17:377-88.
2. Schaffner KF. *World Psychiatry* 2016;15:39-40.
3. Cohen BM. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1211-2.
4. Ravichandran C, Öngür D, Cohen BM. *Psych Res Clin Pract* (in press).
5. Maj M. *Ann Gen Psychiatry* 2020;19:27.
6. First MB, Rebellio TJ, Keeley JW et al. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
7. Lindermann N. What's the average survey response rate? <https://surveyanyplace.com>.
8. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
9. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.

DOI:10.1002/wps.20903

## Нервная анорексия и долгосрочный риск смерти у женщин

Auger N, Potter BJ, Ukah UV et al. *Anorexia nervosa and the long-term risk of mortality in women. World Psychiatry.* 2021;20(3):448-449. doi:10.1002/wps.20904

Нервной анорексией страдает до 3% молодых женщин, и среди всех психических расстройств она имеет самый высокий уровень смертности<sup>1,2</sup>: около 5% пациентов умирают в течение четырех лет после установления диагноза<sup>1</sup>. Резкая потеря веса и недостаток питательных веществ могут вызвать повреждения многих внутренних органов, которые могут сохраняться, даже когда удается успешно контролировать саму нервную анорексию<sup>1,2</sup>. При этом до сих пор не установлены факторы, влияющие на высокую смертность, связанную с нервной анорексией<sup>3</sup>.

В «Отделе хранения данных о пациентах больниц для использования в исследовательских целях»<sup>4</sup> в провинции Квебек, Канада, мы запросили сведения о когорте из 1 298 890 женщин и отобрали из них поступавших в стационар по поводу нервной анорексии в период с 1989 по 2016 г. В группу сравнения вошли сопоставимые по возрасту женщины, находившиеся в больнице в связи с родами либо прерыванием беременности; выборку можно считать репрезентативной относительно женского населения Кве-

бека. Мы определили нервную анорексию как бинарную переменную (есть/ нет), а для оценки тяжести заболевания добавили категориальную переменную для общего числа госпитализаций по поводу анорексии (0, 1, 2,  $\geq 3$ ).

Мы использовали регрессионную модель Кокса, чтобы рассчитать отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для каждой причины смерти с поправкой на возраст (на момент начала заболевания), ранее выявленные психические расстройства (депрессия, тревога, употребление алкоголя, табака или других психоактивных веществ на момент или до включения в когорту), социально-экономическую уязвимость, коэффициент сельской местности и период госпитализации. Чтобы описать изменения состояния в динамике, мы использовали концепцию квадратичного взаимодействия.

В когорте было выявлено 5169 женщин с нервной анорексией, из них 227 умерли за время наблюдения. У женщин с анорексией смертность была выше, чем у женщин без анорексии (3,24 против 0,38 на 1000 человеко-лет).

В скорректированных моделях риск смерти у пациенток с анорексией оказался в 2,47 больше по сравнению с группой контроля (95% ДИ: 2,01–3,04). У женщин, которые госпитализировались по поводу анорексии 3 раза и больше, риск смерти с течением времени возрос в 4,05 раза (95% ДИ: 2,85–5,75). За пятилетний период риск смерти при анорексии возрастал в 9,01 раза (95% ДИ: 7,28–11,16), за 10 лет – в 7,18 раза (95% ДИ: 6,07–8,51) и за 20 лет – в 2,9 раза (95% ДИ: 2,16–3,89), но по прошествии 25 лет не был достоверно связан с анорексией (ОР=1,47, 95% ДИ: 0,88–2,45).

Причинами смерти у пациенток с анорексией были: самоубийство (ОР=4,90; 95% ДИ: 1,93–12,46), легочные заболевания (ОР=3,49; 95% ДИ: 1,77–6,89), диабет и другие эндокринные заболевания (ОР = 7,58; 95% ДИ: 1,89–30,42), заболевания печени и других органов пищеварительной системы (ОР=3,27, 95% ДИ: 1,33–8,06), а также шок и органная недостаточность (ОР=3,59; 95% ДИ: 1,23–10,49). Среди легочных заболеваний в большей степени с анорексией была ассоциирована смерть от пневмонии (ОР = 8,19; 95% ДИ: 2,78–24,14). У 5 пациенток (2,2%) как причина смерти была указана нервная анорексия без дополнительных уточнений. Отчетливой связи со смертью от сердечно-сосудистых и других заболеваний обнаружено не было.

Риск смерти был особенно высок в случаях диабета и пневмонии; опасность этих состояний в сочетании с нервной анорексией явно недооценивается. Хотя вполне вероятно, что серьезное ограничение калорийности пищи соответствующим образом влияет на функцию поджелудочной железы и легких, также известно, что женщины с диабетом 1 типа подвержены большему риску развития расстройств пищевого поведения<sup>5</sup>. Женщины с коморбидными диабетом и нервной анорексией иногда манипулируют инъекциями инсулина с целью контролировать вес, что повышает риск эпизодов гипергликемии, диабетического кетоацидоза и опасных для жизни осложнений, таких как диабетическая кома<sup>5</sup>. Риск пневмонии у женщин с нервной анорексией может быть связан с аспирацией пищи. Повышенный риск смертности при пневмонии другого генеза также может быть связан со сниженным иммунным ответом на бактериальные инфекции, что приводит к поздней диагностике, отсроченному лечению и, соответственно, более тяжелому течению легочных инфекций<sup>6,7</sup>.

Самоубийство также значителен среди распространенных причин смерти. Нервная анорексия часто сочетается с депрессией, тревогой и расстройствами личности, а также употреблением психоактивных веществ<sup>2</sup>. Употребление алкоголя, в частности, связано с высоким риском суицидальной попытки у пациентов с нервной анорексией<sup>8,9</sup>. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что уровень смертности повышен в том числе у женщин с нервной анорексией, не имеющих сопутствующих психических заболеваний<sup>9</sup>. В нашем исследовании нервная анорексия была статистически связана с большей смертностью даже с учетом поправки на депрессию и тревогу, отсюда можно заключить, что коморбидные психические расстройства не в полной мере объясняют более высокую смертность при анорексии.

Хотя анорексия часто сказывается на здоровье сосудов и сердца<sup>3</sup>, в данном исследовании сердечно-сосудистые заболевания не были ведущей причиной смерти пациенток. Схожие результаты получены в шведском исследовании, включавшем 6009 пациенток: самоубийство, респираторные и эндокринные заболевания чаще становились причиной смерти пациенток, страдающих анорексией, чем сердечно-сосудистые заболевания<sup>6</sup>. Возможно, при низком весе

вследствие ограничения потребления калорий снижается и нагрузка на сердечно-сосудистую систему<sup>6</sup>.

У данного исследования имеются следующие ограничения. В наше поле зрения попали лишь тяжелые случаи нервной анорексии, требующие госпитализации, но легкие формы, которые удается контролировать в амбулаторных условиях, не было возможности учесть. Также у нас не было информации о динамике заболевания после выписки, индексе массы тела, объему физической активности и питании. До 2006 г. частично отсутствовали данные о причинах смерти. Также мы использовали группу сравнения, состоящую из женщин фертильного возраста, поэтому наши результаты могут отличаться от исследований, в которых в качестве контрольной группы использовалось население в целом.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить долгосрочный риск смерти при нервной анорексии. В настоящем исследовании с периодом наблюдения в 29 лет факт госпитализации по поводу нервной анорексии был связан с повышенным риском смерти вплоть до 20 лет после выписки, и наиболее частыми причинами смерти были самоубийство, пневмония и осложнения диабета. Поскольку риск смерти особенно высок в первые два десятилетия после начала заболевания, раннее вмешательство обладает наибольшим потенциалом в улучшении прогноза при нервной анорексии. Тем не менее, чтобы в дальнейшем судить, какие меры следует принимать для снижения заболеваемости и продления жизни у таких пациенток, необходимо вести подробную документацию о влиянии нервной анорексии на протяжении всей жизни.

**Nathalie Auger<sup>1,4</sup>, Brian J. Potter<sup>1,5</sup>,  
Ugochinyere Vivian Ukah<sup>2,3</sup>, Nancy Low<sup>6</sup>,  
Mimi Israël<sup>6,7</sup>, Howard Steiger<sup>6,7</sup>,  
Jessica Healy-Profitt<sup>1,2</sup>, Gilles Paradis<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada;

<sup>2</sup>Institut National de Santé Publique du Québec, Montreal, QC, Canada; <sup>3</sup>De-

partment of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill

University, Montreal, QC, Canada; <sup>4</sup>Department of Social and Preventive

Medicine, School of Public Health, University of Montreal, Montreal, QC,

Canada; <sup>5</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, University of

Montreal Hospital Center, Montreal, QC, Canada; <sup>6</sup>Department of Psychiatry,

McGill University, Montreal, QC, Canada; <sup>7</sup>Eating Disorders Continuum,

Douglas Mental Health University Institute, Montreal West Island Uni-

versity Integrated Health and Social Service Centre, Montreal, QC, Canada

Перевод: Шишкова Т.И. (г. Москва)

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

#### Библиография

1. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. *Maturitas* 2013; 75: 215-20.
2. Treasure J, Claudino A, Zucker N. *Lancet* 2010; 375: 583-93.
3. Himmerich H, Hotopf M, Shetty H et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 269: 351-9. 4. Tith RM, Paradis G, Potter BJ et al. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 44-51.
5. Treasure J. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 273.
6. Papadopoulos F, Ekblom A, Brandt L et al. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 10-7.
7. Brown RF, Bartrop R, Birmingham CL. *Acta Neuropsychiatr* 2008; 20: 117-28.
8. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP et al. *Psychosom Med* 2008; 70: 378-83.
9. Kask J, Ekselius L, Brandt L et al. *Psychosom Med* 2016; 78: 910-9.

DOI: 10.1002/wps.20904

# Учебная программа для инструкторов по базовым навыкам поддержки в рамках программы EQUIP под эгидой ВОЗ

Watts S, Hall J, Pedersen GA et al. The WHO EQUIP Foundational Helping Skills Trainer's Curriculum. *World Psychiatry*. 2021;20(3):449-450. doi:10.1002/wps.20880

Базовые навыки поддержки – это умения, необходимые для построения теплых и доверительных отношений с клиентом. Примеры базовых навыков – это владение эффективными стратегиями вербального и невербального общения, умение демонстрировать сочувствие, устанавливать взаимопонимание, укреплять в пациенте надежду на выздоровление и готовность ждать перемен<sup>1</sup>.

Эти навыки широко признаны в качестве важнейших и универсальных предпосылок для оказания всех видов эффективной психосоциальной или психологической помощи<sup>1</sup>, в том числе медицинскими работниками, что отражено в готовящейся к выпуску Глобальной модели компетенций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта по увеличению доступности медицинской помощи<sup>2</sup>.

Применение этих навыков в работе улучшает результаты лечения во всех областях медицины, от хирургии до психиатрии<sup>1,3</sup>, а также поддерживает приверженность терапии, причем не только при психических расстройствах, но и, например, у пациентов с ВИЧ<sup>4</sup>.

Недавний мировой опыт пандемии COVID-19 продемонстрировал, что навыки в сфере психического здоровья и психосоциальной поддержки необходимы не только соответствующим специалистам. Система здравоохранения сможет эффективнее реагировать на чрезвычайные ситуации в области общественного здоровья и оказывать повседневную помощь на более высоком уровне, если базовыми навыками психосоциальной поддержки будут владеть все специалисты, участвующие в оказании помощи. Тем не менее таким навыкам, как правило, уделяется недостаточно внимания в программах обучения<sup>5</sup>.

ВОЗ разработала проект «Обеспечение качества психологической поддержки» (Ensuring Quality in Psychological Support, EQUIP), который направлен на повышение качества психологической подготовки специалистов и развитие навыков психосоциальной поддержки в рамках программы по увеличению доступности медицинской помощи. Платформа EQUIP будет предлагать материалы для инструкторов, супервизоров и руководителей программ обучения соответствующим компетенциям<sup>6</sup>. Одним из таких ресурсов для инструкторов является Учебная программа для инструкторов по базовым навыкам поддержки, основанная на компетенциях.

Процесс разработки этого учебного пакета включал подготовку обзора литературы по теме, выявление эмпирически подтвержденных факторов, которые объединяют действительно эффективные подходы<sup>7</sup>, построение дизайна на основе клиентоориентированности, обращение за консультациями экспертов, в том числе ученых, руководителей программ и практикующих специалистов. На основе этих данных был сформулирован ряд навыков, а именно: вербальные и невербальные коммуникативные навыки; использование, с учетом возрастных и культурных особенностей, подходов, направленных на борьбу с дистрессом, установление конфиденциальности, нормализация чувств клиента, выражение сочувствия, поощрение надежды на улучшение и оценка суицидального риска. Кроме того, учитывая, что отношение к клиенту/пациенту с пониманием и заботой является основной мотивацией в оказании помощи<sup>8</sup>, создатели также включили в программу модуль по формированию соответствующей мотивации. Модульную

структуру для этой программы выбрали с целью адаптировать ее к потребностям обучающихся, основываясь на краткой оценке компетенций в процессе обучения. Учебная программа включает изучение теоретического материала, совместные групповые занятия и отработку навыков; занятия могут проходить очно, онлайн или в комбинированном формате. Оценка компетенций проводится в формате ролевой игры<sup>9</sup>, что позволяет отслеживать прогресс учеников, определять, достиг ли обучающийся минимального уровня компетенции, позволяющего практиковать, и предотвращать деструктивное поведение участников (например, пренебрежение или осуждение, игнорирование или преуменьшение значимости факторов риска самоубийства)<sup>9</sup>.

Учебная программа EQUIP для инструктора по базовым навыкам поддержки задумана как краткосрочный курс: он рассчитан на 20 ч, но его объем может быть изменен в зависимости от изначального уровня подготовки обучающихся. Курс может быть внедрен в самых разных секторах государственных и негосударственных организаций, таких как общественное здравоохранение, семейные и социальные службы, образование, правоохранительные органы; участвовать в обучении могли бы сами специалисты и их помощники, в том числе не имеющие предварительной подготовки в области психического здоровья и навыков психологической поддержки.

В настоящее время в Уганде, Непале и Перу проводится пилотное тестирование этого учебного пакета для оценки его осуществимости, адекватности и практической полезности, как в дистанционном, так и в очном формате.

Учебная программа EQUIP для инструкторов по базовым навыкам поддержки направлена на удовлетворение существующих нужд системы здравоохранения. Мы надеемся, что обучение соответствующим навыкам будущих специалистов в сфере здравоохранения, наряду с другими мероприятиями, приведет к повышению качества медицинской помощи и позволит расширить доступ к ней.

**Sarah Watts<sup>1</sup>, Jen Hall<sup>1</sup>, Gloria A Pedersen<sup>2</sup>, Katherine Ottman<sup>2</sup>, Kenneth Carswell<sup>1</sup>, Edith Van't Hof<sup>1</sup>, Brandon A Kohrt<sup>2</sup>, Alison Schafer<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>World Health Organization, Geneva, Switzerland.

<sup>2</sup>George Washington University, Washington, DC, USA.

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

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

## Библиография

1. Wampold BE. *World Psychiatry* 2015; 14: 270-7.
2. Mills J, Middleton JW, Schafer A et al. *Hum Resour Health* 2020; 18: 15.
3. Han JL, Pappas TN. *J Surg Educ* 2018; 75: 88-94.
4. Erb S, Letang E, Glass TR et al. *HIV Med* 2017; 18: 623-34.
5. Holmes CL, Miller H, Regeher G. *Med Educ* 2017; 51: 732-9.
6. Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A et al. *World Psychiatry* 2020; 19: 115-6.
7. Pedersen GA, Lakshmin P, Schafer A et al. *J Behav Cogn Ther* 2020; 30: 165-86.
8. Kohrt BA, Turner EL, Rai S et al. *Soc Sci Med* 2020; 250: 112852.
9. Kohrt BA, Jordans MJD, Rai S et al. *Behav Res Ther* 2015; 69: 11-21.

DOI: 10.1002/wps.20880.

## Реализация плана действий ВПА на 2020–2023 гг.

Javed A. Implementation of the WPA Action Plan 2020–2023. *World Psychiatry*. 2021;20(3):451–452. doi:10.1002/wps.20895

Пандемия COVID-19 легла тяжелым бременем на системы здравоохранения во всем мире. К сожалению, службы охраны психического здоровья также серьезно пострадали, и свидетельством тому является сокращение их финансирования и масштабов работы вплоть до полного закрытия соответствующих учреждений<sup>1–4</sup>.

В свете пандемии ВПА продолжает пересматривать свой План действий на 2020–2023 гг.<sup>5</sup> План уже реализуется, и были проведены несколько заседаний Исполнительного комитета, во время которых обсуждалось внесение последних изменений. Успех реализации Плана во многом зависит от слаженного взаимодействия всех компонентов структуры ВПА. К сожалению, мы столкнулись с рядом трудностей в работе Секретариата из-за самоизоляции и других проблем, связанных с COVID-19, однако мы уверены, что Ассоциация успешно преодолет сложности, связанные с этим критическим периодом.

В октябре 2020 г. Генеральная ассамблея ВПА приняла Этический кодекс психиатра. Кодекс был разработан Постоянным комитетом по этике при участии психиатрических обществ из стран по всему миру. Кодекс на данный момент является официальным документом ВПА, касающимся этики в психиатрии. Наш кодекс разрабатывался не с целью заменить национальные этические кодексы, которые могут лучше учитывать местные особенности и социокультурные ценности в каждой отдельной стране, однако ВПА обращается к обществам-членам ассоциации с просьбой одобрить принципы Кодекса и подтвердить, что их национальные кодексы не противоречат общим принципам Ассоциации.

ВПА учредила 16 рабочих групп для решения шести приоритетных задач своего Плана действий на 2020–2023 гг.: наращивание потенциала ассоциации; общественное психическое здоровье; психическое здоровье детей, подростков и молодежи; борьба с коморбидностью в психиатрии; партнерство с другими профессиональными и неправительственными организациями; продолжение и завершение работы по предыдущему Плану действий. Каждая из этих групп очертила для себя круг полномочий и определила проекты на будущее<sup>7</sup>.

Среди текущих приоритетов особое внимание по-прежнему уделяется психическому здоровью населения. ВПА призвана содействовать более глубокому пониманию общественного психического здоровья среди профессионалов и общественности, включая сотрудничество с организациями пациентов и их семьями<sup>8,9</sup>.

Активно реализуется программа по проведению научных конференций. В декабре 2020 г. мы провели первый виртуальный тематический конгресс по межотраслевому сотрудничеству «Психологическая травма: глобальное бремя для психического и физического здоровья». Презентации встречи доступны на нашем веб-сайте ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)). В марте 2021 г. был проведен первый в истории ВПА виртуальный Всемирный психиатрический конгресс; в его рамках были организованы интерактивные сессии и выступали докладчики мирового уровня: это был интересный и поучительный опыт. Также мы недавно провели виртуальный межрегиональный конгресс, организованный Российским обществом психиатров. С 18 по 21 октября 2021 г. будет проходить 21-й Всемирный психиатрический конгресс.

Членам ВПА известно, что во время Всемирных конгрессов мы обычно проводим курсы. Ключевая часть нашей образовательной программы теперь представлена на нашем веб-сайте в виде системы управления обучением и образовательного портала<sup>10</sup>. Портал был запущен в начале 2021 г. Сейчас на нем размещено множество образовательных ресурсов, в том числе наша Библиотека ресурсов по COVID-19. Чтобы отпраздновать запуск образовательного портала, мы даем нашим участникам возможность бесплатно зарегистрироваться на любые онлайн-курсы, которые планируются в следующем году.

Как и на очных курсах, будут проводиться практические занятия, дискуссии и интерактивные сессии, а те, кто успешно завершит курс, получат сертификат об участии. Образовательные ресурсы являются ценным дополнением к уже успешной научной работе ассоциации, и мы благодарны нашим коллегам, которые посвятили созданию и развитию программы свое время и умения. Все курсы онлайн-образовательной программы в конечном итоге будут доступны на образовательном портале ВПА.

В этом году на портал был добавлен ряд новых и усовершенствованных ресурсов, в том числе курсы по телепсихиатрии и доказательной психотерапии. На портале также доступна наша чрезвычайно популярная учебная программа по вопросам сексуального насилия в отношении женщин. После обновления портал стал более интерактивным и включает презентации, списки литературы, учебные курсы и викторины. В ближайшие месяцы мы продолжим работу над обновлением и созданием версий портала на других языках. Мы надеемся, что этот новый портал не только будет способствовать повышению качества образования в психиатрии, но и будет вдохновлять на стремление к знаниям наших коллег по всему миру.

ВПА продолжает помогать своим обществам-членам в разработке эффективных и быстрых ответов на запросы о поддержке в политической сфере. Недавняя реакция на украинский кризис является примером сотрудничества между Ассоциацией и обществами-членами в этом отношении<sup>11</sup>. Этот случай может служить моделью для аналогичных происшествий в будущем и примером того, как организации разных профилей могут успешно работать на благо людей с психическими расстройствами.

Источником новых направлений в работе ВПА остаются научные секции ВПА. Кроме того, члены секций активно участвуют в программах обучения, тренингах и исследованиях, направленных на достижение целей, обозначенных в Плате<sup>12–14</sup>. В качестве примера можно привести деятельность Секции молодых психиатров, которая занимается сбором мнений среди молодых коллег об их роли в клинической практике и об использовании существующих и будущих систем классификации психических расстройств<sup>15,16</sup>.

Несомненно, пандемия COVID-19 изменила мир. ВПА учитывает, что непрерывное распространение инфекции по всему миру увеличивает риск развития психических расстройств, рецидива существующих психических расстройств и ухудшения психического здоровья в целом, а также влияет на работу служб охраны психического здоровья. Мы надеемся, что и в будущем все структуры ВПА будут активно участвовать в разработке стратегий и планировании дальнейшей работы.

ты. Мы надеемся, что при поддержке обществ-членов ассоциации нам удастся реализовать наши планы и добиться реальных изменений к лучшему в сфере психического здоровья.

### Afzal Javed, Президент ВПА

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.

(г. Санкт-Петербург)

### Библиография

1. World Health Organization. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid as-

essment. Geneva: World Health Organization, 2020.

2. Adhanom Ghebreyesus T. World Psychiatry 2020; 19: 129-30.

3. Stewart DE, Appelbaum PS. World Psychiatry 2020; 19: 406-7.

4. Unutzer J, Kimmel RJ, Snowden M. World Psychiatry 2020; 19: 130-1.

5. Javed A. World Psychiatry 2020; 19: 411-2.

6. Appelbaum PS, Tyano S. World Psychiatry 2021; 20: 308-9.

7. Javed A. World Psychiatry 2021; 20: 146.

8. Singh SP, Javed A, WPA Expert Internationally Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis. World Psychiatry 2020; 19: 122.

9. Champion J, Javed A, Marmot M et al. World Soc Psychiatry 2020; 2: 77-83.

10. Ng RMK. World Psychiatry 2020; 19: 257-8.

11. Herrman H, Chkonia E, Pinchuk I et al. World Psychiatry 2021; 20: 147-8.

12. Schulze TG. World Psychiatry 2020; 19: 408-10.

13. Schulze TG. World Psychiatry 2020; 19: 123-4.

14. Bertelli MO, Salvador-Carulla L. World Psychiatry 2020; 19: 260.

15. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. World Psychiatry 2019; 18: 243-4.

16. Pinto da Costa M. World Psychiatry 2020; 19: 127-8.

DOI:10.1002/wps.20895.

## Психиатрическая помощь в онкологии и паллиативной медицине: новые задачи и перспективы

Grassi L, Riba M. Psychiatric care in oncology and palliative medicine: new challenges and future perspectives. *World Psychiatry*. 2021;20(3):452-453. doi:10.1002/wps.20836

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. заболеваемость раком увеличится на 40% в странах с высоким уровнем доходов и более чем на 80% – в странах с низким уровнем доходов; соответственно, вырастут показатели смертности и выживаемости. В соответствии с этим прогнозом должна быть пересмотрена и обновлена повестка психиатрической и паллиативной медицины.

Последствия онкологических заболеваний для психического здоровья за последние 40 лет неоднократно подчеркивались как важный междисциплинарный вопрос в рамках пациент-ориентированной помощи. По статистике, не менее 30% пациентов с онкологическими заболеваниями имеют также психиатрический диагноз (например, депрессивное расстройство и другие расстройства депрессивного спектра, связанные со стрессом, и тревожные расстройства), и еще более высокий процент демонстрирует другие состояния, значимые с точки зрения психосоциального благополучия (например, деморализация, беспокойство о здоровье, раздражительность)<sup>1</sup>.

Проблемы психического здоровья онкологических больных и их родственников связаны с ухудшением качества жизни, нарушением социальных отношений, длительным сроком реабилитации, снижением приверженности лечению, неконструктивным отношением к болезни, и, возможно, меньшей выживаемостью<sup>2</sup>. У боль-

ных раком на поздних стадиях эти проблемы еще более очевидны из-за ряда серьезных психологических и социальных состояний, коррекция которых на конечных стадиях заболевания является основной задачей медперсонала.

В связи с этим было признано, что «качественную онкологическую помощь невозможно оказывать без удовлетворения психосоциальных потребностей пациента»<sup>3</sup>. В современной онкологии психосоциальная помощь при раковых заболеваниях признается в качестве универсального права человека; считается, что вмешательство в психосоциальной сфере должны быть интегрированы в повседневную онкологическую помощь, а дистресс следует оценивать как шестой показатель жизненно важных функций после температуры, артериального давления, пульса, частоты дыхания и выраженности болевого синдрома<sup>4</sup>.

Значительный прогресс в исследованиях в области психиатрической помощи способствовал развитию, внедрению и распространению доказательных методов лечения как в рамках психотерапии (например, поддерживающая экспрессивная психотерапия, когнитивно-поведенческая и когнитивно-экзистенциальная терапия, а также центрированная психотерапия), так и комплексной фармакотерапии психических расстройств и связанных с онкологическим заболеванием симптомов (например, болей, приливов). Но

следует признать, что психосоциальная онкология как направление помощи развивается в разных странах мира неравномерно. Существенные экономические ограничения в системах здравоохранения могут препятствовать и мониторингу дистресса, и направлению пациентов на психологическую поддержку и психиатрическое лечение<sup>5</sup>.

Еще один дискуссионный вопрос – возможность эвтаназии и асистируемого суицида, где психиатрия и психиатрическая помощь играют особую роль. Также требуют изучения последствия выявления и лечения рака у людей с тяжелыми психическими расстройствами.

Секция психиатрической и паллиативной помощи ВПА была основана в конце 1980-х годов и была призвана стимулировать развитие психиатрии и поведенческих наук во всех областях онкологии и паллиативной помощи. Основной целью работы этой секции явилось обеспечение оптимальной психосоциальной помощи пациентам на всех стадиях заболевания и в процессе реабилитации, а также поддержки их семей.

Секция занимается сбором и распространением научной информации о наиболее часто встречающихся психопатологических и психосоциальных проблемах больных раком и членов их семей, а также налаживанием сотрудничества с другими организациями в области психиатрической и паллиативной помощи на международном уровне.

К данному моменту секция активно сотрудничает с другими подразделениями ВПА, особенно с секциями по психиатрии, медицине и первичной медико-санитарной помощи; совместная работа проводилась в формате докладов на собраниях ВПА по всему миру, а также работы над книгами<sup>6-8</sup>, научными статьями и отдельными главами в тематической литературе. Участие в этой работе мог бы принять еще целый ряд секций ВПА.

Сегодня психоонкология и психиатрия в паллиативной помощи признаны как самостоятельные дисциплины в рамках более широкой области консультативно-междисциплинарной психиатрии. Многие программы ординатуры для студентов-медиков и психиатров, а также специализированные программы по консультативно-междисциплинарной психиатрии включают стажировку в отделении психоонкологии и паллиативной помощи. В настоящее время скрининг на наличие дистресса является общепринятой частью протоколов в онкологических центрах, и проводится все больше исследований по вопросам проведения

скрининга и оказания психиатрической помощи с использованием руководств и протоколов, основанных на принципах доказательной медицины<sup>9</sup>.

Наша Секция играет ведущую роль в решении множества вопросов, связанных с коморбидностью психических расстройств и онкологических заболеваний. Мы планируем продолжать работу над улучшением качества обучения, а также оказания клинической помощи и организации исследований в этой междисциплинарной области во всем мире. В рамках научной деятельности готовятся научные презентации и курсы в рамках заседаний ВПА, а также предложения по совместным исследованиям и клиническим проектам.

### Luigi Grassi<sup>1</sup>, Michelle Riba<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Department of Neuroscience and Rehabilitation, University of Ferrara, Ferrara, Italy;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Rogel Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.

(г. Санкт-Петербург)

### Библиография

1. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160-74.
2. Caruso R, Nanni MG, Riba MB et al. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 389-402.
3. Institute of Medicine. *Cancer care for the whole patient: meeting psychosocial health needs*. Washington: National Academies Press, 2008.
4. Bultz BD, Cummings GG, Grassi L et al. *Psychooncology* 2014; 23: 1073-8.
5. Grassi L, Fujisawa D, Odyio P et al. *Psychooncology* 2016; 25: 1127-36.
6. Grassi L, Riba M. *Clinical psycho-oncology: an international perspective*. Chichester: Wiley, 2012.
7. Grassi L, Riba M. *Psychopharmacology in oncology and palliative care*. Berlin: Springer, 2014.
8. Grassi L, Riba M, Wise T. *Person-centered approach to recovery in medicine. Insights from psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry*. Berlin: Springer, 2019.
9. Riba MB, Donovan KA, Andersen B et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 1229-49.

DOI: 10.1002/wps.20836.

## Совершенствование психотерапии в психиатрии: отчет секции ВПА по психотерапии

Alfonso CA, Tasman A, Jimenez AL, Della CD. *Advancing psychotherapy in psychiatry: the contribution of the WPA Section on Psychotherapy. World Psychiatry*. 2021;20(3):453-454. doi:10.1002/wps.20897

Уже более ста лет психотерапия является важным компонентом психиатрической теории и практики. Многочисленные исследования подтверждают, что в ходе терапии происходят стойкие эпигенетические, нейроэндокринные и структурные изменения в головном мозге<sup>1</sup>.

За последние три десятилетия было разработано множество методов психотерапии, эффективность которых была подтверждена при большинстве психических расстройств. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, все психотерапевтические методы одинаково эффективны при тревожных расстройствах и расстройствах настроения: устойчивый эффект дают поддерживающая психотерапия, межличностная терапия, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и психодинамическая психотерапия<sup>2</sup>.

Клиницисты часто комбинируют методы психотерапии в повседневной практике<sup>3</sup>, и уже такие общие для всех видов терапии факторы, как сочувствие, валидация, поддержка, форми-

рование позитивных убеждений, создание терапевтического альянса, осознанность, ментализация и выражение аффекта, способствуют уменьшению симптомов и улучшению функционирования<sup>3,4</sup>. Секция ВПА по психотерапии поддерживает исследования по определению роли, которую эти факторы играют в оказании помощи, даже когда формальная психотерапия недоступна или осознанно отвергается, а также для разработки и реализации образовательных программ.

Метаанализ данных отдельных участников в настоящее время используется для изучения эффективности отдельных методов лечения по сравнению с другими; таким образом можно выяснить, будут ли определенные подгруппы пациентов лучше реагировать на определенные формы психотерапии<sup>5</sup>. Уже получены интересные результаты, и в дальнейшем эти данные могут помочь клиницистам направить пациентов на одну или несколько форм терапии в зависимости от наличия сопутствующих состояний или продолжительности и тя-

жести симптомов. Например, есть данные, показывающие, что психодинамическая психотерапия может быть более эффективной, чем КПТ, в сочетании с антидепрессантами при длительных депрессивных эпизодах. С другой стороны, КПТ дает лучшие результаты у пациентов с недавно развившимися депрессивными состояниями и с сопутствующей тревогой<sup>5</sup>. Подобные исследовательские подходы, где наборы данных доступны для систематизации и благодаря этому значительно возрастает статистическая мощность, могут лечь в основу руководств по выбору методов психотерапии для конкретного пациента, которые будут распределены по спецификаторам и целевым группам пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами<sup>2,4-8</sup>.

Секция ВПА по психотерапии предоставляет собой платформу для совершенствования практических подходов, образовательных программ и исследований в доказательной психотерапии в рамках психиатрической практики. В настоящее время секция



насчитывает более 200 активных членов из 32 стран. Поскольку мы стремимся поручить работу в каждой области признанным экспертам, в рамках секции было создано 11 групп по различным направлениям, каждая из которых занимается продвижением научной и образовательной деятельности. Эти группы далее подразделяются на две категории: «Психотерапия для особых групп населения» и «Культурная адаптация доказательной психотерапии».

Группы из сектора «Психотерапия для особых групп населения» стремятся исследовать предоставление психотерапевтических услуг экономически ответственным способом для дискриминируемых и недостаточно обслуживаемых групп населения. В их число входят «Психотерапия в работе с беженцами, мигрантами и пережившими травму», «Психотерапия в работе с лесбиянками, геями, бисексуалами, трансгендерами, квирами и другими (LGBTQ+)», «Психотерапия позднего возраста», «Психотерапия в междисциплинарной и консультативной психиатрии» и «Психотерапия в работе с подростками и молодыми людьми». За последние три года эти группы выступили с докладами на Совещании по психотравматологии, организованном ВПА в июне 2019 г. в Дахуке, Ирак, и на Межсекторальном конгрессе ВПА по психологическим травмам, состоявшемся в декабре 2020 г.

Группы из сектора «Культурная адаптация доказательной психотерапии» разрабатывают адекватные и приемлемые с культурной точки зрения психосоциальные методы лечения. Сюда относятся «Культурные адаптации КПТ», «Культурные адаптации межличностной терапии», «Культурные адаптации психотерапии третьей волны», «Культурные адаптации психодинамической психотерапии», «Культурные адаптации поддерживающей психотерапии» и «Культурные адаптации мотивационного интервьюирования». Руководители этих групп сыграли важную роль в разработке курса поддерживающей психотерапии ВПА в апреле 2021 г., на который зарегистрировалось около 1000 человек и который предлагалось пройти бесплатно на виртуальной платформе. Кроме того, они разработали восемь всеобъемлющих учебных модулей по доказательной психотерапии, которые теперь доступны на веб-

сайте ВПА ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)). Каждый модуль включает множество учебных материалов, таких как репринты журналов, главы из книг, презентации, вопросы для самопроверки с несколькими вариантами ответов, видеоматериалы, посвященные теоретическим и практическим вопросам, а также обширный список литературы.

Еще одно образовательное мероприятие, которое координировалось Секцией в начале пандемии COVID-19, – серия лекций для медицинских работников в Китае на китайском и английском языках, посвященная психотерапевтическим вмешательствам при стрессе, тревоге и расстройствах настроения, связанных с COVID-19, как профилактика выгорания и средство эмоциональной поддержки для врачей. Эти лекции проводились в течение трех месяцев в начале 2020 г.

Все лидеры и многие члены групп Секции выступили на Первой психотерапевтической конференции ВПА, состоявшейся в Куала-Лумпуре, Малайзия, в июле 2019 г. Участие в этой конференции, организованной Малайзийской психиатрической ассоциацией и спонсируемой Всемирной ассоциацией динамической психиатрии и Американской академией психодинамической психиатрии и психоанализа, приняли почти 500 человек из 20 стран. Опираясь на этот успешный опыт, мы планируем провести вторую и третью конференции в предстоящий трехлетний период; они будут организованы, соответственно, Египетской ассоциацией КПТ и Филиппинской психиатрической ассоциацией. Мы также налаживаем взаимодействие с Международной федерацией психотерапии.

Культурная адаптация психотерапии принимает во внимание местные ценности и системы убеждений, терминологию для описания дистресса, поведение, направленное на поддержание эмоционального благополучия, а также характерное для данной культуры понимание процесса и опыта болезни<sup>9</sup>. Хотя некоторые специалисты сомневаются в эффективности культурных адаптаций методов доказательной психотерапии<sup>2,9,10</sup>, руководство нашей секции полагает, что в клинической практике все психотерапевты интуитивно проводят культурную адаптацию. В 2021 г. наша секция опубликовала специальный выпуск журнала *Asia-Pacific Psychiatry*<sup>9</sup>, посвященный межкульту-

ральным аспектам оказания психотерапевтической помощи, авторами которого стали специалисты из 19 стран.

В настоящее время появляются все новые направления исследований, которые должны благоприятно сказаться на применении психотерапии: например, изучение биологических основ лечебных факторов психотерапии, оптимизация предоставления психотерапевтических услуг через Интернет и изучение эффективности дистанционной терапии. Секция психотерапии ВПА приветствует и приглашает к сотрудничеству всех специалистов, заинтересованных в развитии психотерапевтических навыков и утверждении места психотерапии в психиатрической помощи.

**César A Alfonso<sup>1,2,3</sup>, Allan Tasman<sup>4</sup>, Alma L. Jimenez<sup>5</sup>, Constantine D Della<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia;

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia;

<sup>4</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA;

<sup>5</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Medicine & Philippine General Hospital, University of the Philippines, Manila, Philippines.

Перевод: Шишкова Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.

(г. Санкт-Петербург)

#### Библиография

1. Javanbakht A, Alberini CM. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 144.
2. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. *World Psychiatry* 2018; 17: 90-101.
3. Olarte SW, Teo DCL, Alfonso CA. *Psychodyn Psychiatry* 2020; 48: 314-36.
4. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019; 18: 276-85.
5. Driessen E, Abbass AA, Barber JP et al. *BMJ Open* 2018; 8:e018900.
6. Wienicke FJ, Driessen E. *Psychodyn Psychiatry* 2021; 49: 3.
7. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020; 19: 92-107.
8. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020; 19: 294-306.
9. Alfonso CA, Botbol M. *Asia-Pacific Psychiatry* 2021; 13: 1-3.
10. Alfonso CA, Downey JJ. *Psychodyn Psychiatry* 2021; 49: 2-8.

DOI: 10.1002/wps.20897

# Проект «психиатрия образа жизни» под эгидой секции ВПА по медицине, психиатрии и первичной медико-санитарной помощи

Baron D, Noordsy D. The Lifestyle Psychiatry project of the WPA Section on Medicine, Psychiatry and Primary Care. *World Psychiatry*. 2021;20(3):454-455. doi:10.1002/wps.20898

Ни у кого не вызывает сомнений, что психиатрия и поведенческое здоровье чрезвычайно важны для обеспечения здравоохранения в целом и оптимизации здоровья. Тем не менее интеграция психиатрии с другими сферами помощи с целью обеспечения общего благополучия затруднена, поскольку психические расстройства являются предметом стигматизации и психиатрия стоит в стороне от других медицинских дисциплин.

В условиях стационара данную проблему стараются решать с помощью специалистов по междисциплинарной и консультативной психиатрии, которые оказывают консультативную помощь пациентам с психиатрическими симптомами и синдромами. К сожалению, в остальных случаях, и особенно это касается амбулаторного звена, возможности для оказания комплексной помощи ограничены. Проблему усугубляет нехватка психиатров практически во всех странах, и из имеющих специалистов лишь немногие имеют формальную подготовку по моделям интегрированной помощи.

Пандемия COVID-19 создала сложности, с которыми медицинская служба ранее не сталкивалась, но и простимулировала разработку новых моделей помощи. Никогда еще так настоятельно не заявляла о себе потребность в междисциплинарных подходах к оказанию помощи, которые объединяли бы усилия системы здравоохранения, политики и образования, а также представляли бы широкий доступ к службам психического здоровья и первичной медико-санитарной помощи.

Секция ВПА по медицине, психиатрии и первичной медицинской помощи была реструктурирована для решения этих проблем с акцентом на установление сотрудничества с другими научными секциями ВПА и налаживание контактов с врачами разных специальностей и профессиональными организациями в области здравоохранения. Руководство Секции разработало несколько проектов, направленных на различные аспекты этой стратегии. Один из них – проект «Психиатрия образа жизни». Тематика проекта будет интересна сотрудникам различных научных секций ВПА, а

также специалистам, не работающим непосредственно в психиатрии. Руководство ВПА одобрило концепцию и поддерживает развитие этой модели. Все заинтересованные члены ВПА или председатели секций могут связаться с нами, и мы будем рады обсудить возможности дальнейшего сотрудничества.

Суть концепции психиатрии образа жизни состоит в применении принципов организации образа жизни, которые помогли бы пациентам контролировать течение психического расстройства и, в целом, способствовали бы сохранению и укреплению здоровья нервной системы<sup>1</sup>. К сфере научной деятельности в рамках этой концепции относятся исследования по влиянию образа жизни на распространенность отдельных симптомов и психических расстройств среди населения в целом, влиянию образа жизни на выраженность симптомов у людей с высоким риском психических расстройств, влиянию изменения образа жизни на тяжесть симптомов у людей с уже имеющимися психическими расстройствами, а также исследования, посвященные нейробиологии реакций мозга на образ жизни и в целом науке об изменении образа жизни<sup>2</sup>. К аспектам образа жизни можно отнести физические упражнения, диету и питание, медитацию, психофизические практики, сон и построение социальных взаимоотношений<sup>1,2</sup>.

В настоящее время существует внушительный объем литературы, посвященный нейробиологическим изменениям, сопровождающим физические упражнения: выявлено повышение количества нейромедиаторов, связанных с хорошим настроением, и концентраций нейротрофических факторов, которые поддерживают жизнеспособность нейронов. Нейротрофины способствуют неонейрогенезу и пролиферации синапсов, связанной с увеличением объема областей головного мозга и формированием связей между ними, а также улучшению когнитивных функций<sup>3</sup>. Регулярные тренировки приводят к эпигенетической регуляции синтеза нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), способствуя поддержанию здоровья

мозга на протяжении всей жизни<sup>4</sup>. Эти регуляторные взаимодействия соответствуют эволюционным этапам, когда ранние гоминиды успешно адаптировались к образу жизни охотников и собирателей<sup>5</sup>. Существует столь же впечатляющая литература, демонстрирующая значимые функциональные и структурные изменения мозга, связанные с медитацией и сном<sup>6</sup>.

Мы также знаем, что факторы образа жизни сильно коррелируют с распространенностью, возникновением и сохранением симптомов и синдромов психических расстройств. Сидячий образ жизни коррелирует с риском суицидального поведения, депрессии, когнитивного снижения с возрастом и психоза, а регулярные физические упражнения – с улучшением настроения, мотивации и когнитивных функций<sup>7</sup>. Сон менее 6 ч/сут связан с риском серьезных когнитивных расстройств. Регулярная практика осознанности была связана в исследованиях с уменьшением тревожности и выраженности депрессии в терапевтически резистентных случаях. Средиземноморская диета также помогает справиться с депрессией, а  $\omega_3$ -жирные кислоты и N-ацетилцистеин обладают нейропротективным действием<sup>8</sup>.

Однако наши социальные условия продолжают поддерживать формирование нездорового образа жизни. Растет распространенность малоподвижного образа жизни, и параллельно с этим возрастает распространенность злоупотребления психоактивными веществами, частота самоубийств и обращений в отделения неотложной психиатрической помощи. Традиционные диеты постепенно вытесняются полуфабрикатами. Круглосуточный доступ к Сети ограничивает время сна и делает все более безличным социальное взаимодействие<sup>9</sup>. Рост числа заболеваний, связанных с образом жизни, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, рак и психические расстройства, создает все большую нагрузку на глобальные системы здравоохранения.

Психиатрия образа жизни предлагает психиатрам уникальную возможность работать в команде с другими врачами и занять лидирующую позицию в обсуждении образа жизни как

фактора поддержания здоровья. Когда станет широко известно, что правильный образ жизни улучшает не только физическое, но и психическое здоровье, мотивация придерживаться его также должна возрасти. Кроме того, тактики по изменению образа жизни уже давно входят в арсенал психиатров. Эти подходы могут найти применение в самых различных сферах: первичной профилактике, терапии первой линии, аугментации, в рамках комплексной и персонализированной терапии, а также для предотвращения рецидивов.

Инициатива психиатров здесь необходима, поскольку она способна принести большую пользу правительствам, работодателям, корпорациям и системам здравоохранения, ведь изменение образа жизни скажется на общественном здоровье в целом, снижении уровня стресса, заболеваемости и увеличении продолжительности жизни,

в противоположность современным культурным тенденциям.

Чтобы компенсировать влияние глобализации и корпоративных интересов на здоровье человека и общества, мы должны четко сформулировать преимущества здорового образа жизни и выявить их в тех областях, где они недостаточно изучены.

Секция ВПА по медицине, психиатрии и первичной помощи намерена работать над повышением осведомленности и распространением идей психиатрии образа жизни, поскольку мы считаем это направление принципиально важным для улучшения здоровья и благополучия людей во всем мире.

### David Baron<sup>1</sup>, Douglas Noordsy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA.

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.

(г. Санкт-Петербург)

### Библиография

1. DL Noordsy (ed). Lifestyle psychiatry. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2019.
2. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. World Psychiatry 2020; 19: 360-80.
3. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC et al. Mol Neurobiol 2019; 56: 3295-312.
4. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pillilla F. Neurosci Biobehav Rev 2017; 80: 443-56.
5. Raichlen DA, Polk JD. Proc R Soc B 2013; 280:20122250.
6. Boccia M, Piccardi L, Guariglia P. BioMed Res Int 2015; 2015: 419808.
7. Vancampfort D, Stubbs B, Mugisha J et al. J Affect Disord 2019; 250: 346-53.
8. Firth J, Teasdale SB, Allott K et al. World Psychiatry 2019; 18: 308-24.
9. Firth J, Torous J, Stubbs B et al. World Psychiatry 2019; 18: 119-29.

DOI: 10.1002/wps.20898.

## Одиночество и жестокое обращение как факторы риска суицида у пожилых людей: новые данные и результаты работы секции ВПА по психиатрии пожилого возраста

de Mendonça Lima CA, De Leo D, Ibjijaro G, Svab I. Loneliness and abuse as risk factors for suicide in older adults: new developments and the contribution of the WPA Section on Old Age Psychiatry. *World Psychiatry*. 2021;20(3):455-456. doi:10.1002/wps.20899

Самоубийства — одна из серьезных проблем здравоохранения: в 2016 г. было зарегистрировано 817 000 случаев во всем мире. Самый высокий уровень самоубийств приходится на людей в возрасте 70 лет и старше, как среди мужчин, так и среди женщин, почти во всех странах мира<sup>1</sup>.

Известные подходы для снижения факторов риска и поддержания защитных факторов актуальны для всех возрастных групп, но исследования, сфокусированные на предотвращении самоубийств среди пожилых людей, все еще находятся на начальной стадии. Доказательная база по различным вмешательствам для профилактики суицидального поведения среди пожилых людей остается ограниченной. На основании имеющихся научных данных Секция по вопросам самоубийств в пожилом возрасте в составе Международной ассоциации по предотвращению самоубийств<sup>2</sup> рекомендует комплексный подход, в котором большое значение имеет система распределения ресурсов и мониторинг эффективности каждого вмешательства.

Чувство одиночества возникает, когда человек чувствует себя отстранен-

ным от своего ближайшего социального окружения: партнеров, членов семьи, сверстников, друзей и других значимых людей. Оно распространено среди пожилых людей, особенно мужчин, которые никогда не вступали в брак, овдовели или разведены<sup>3</sup>. Чувство одиночества возникает вследствие утраты значимых интимных отношений или социальной роли, которая раньше давала человеку чувство собственного достоинства. В случае негативных жизненных событий и других состояний, которые сопровождаются психологическим стрессом, когда человеку не с кем поделиться своими чувствами, одиночество может иметь особенно выраженные отрицательные последствия. В сочетании с другими факторами одиночество может привести к увеличению риска суицидального поведения. Примером служит тот факт, что самоубийства пожилых людей чаще происходят, когда человек находится один дома<sup>4</sup>.

Пандемия COVID-19 выявила новые проблемы пожилых людей, и мы только начинаем замечать ее влияние на заболеваемость, смертность и уро-

вень самоубийств во всем мире<sup>5</sup>. Многие правительственные меры по борьбе с пандемией, включая социальную изоляцию и дистанцирование, привели к усилению стресса у пожилых людей. В связи с этим необходимо создать мощную систему первичной медико-санитарной помощи и найти новые способы поддержать пожилых людей. Было бы неправильно сказать, что рост числа самоубийств среди пожилых людей в результате пандемии неизбежен<sup>6</sup>. Необходимо пересмотреть традиционные подходы к предотвращению самоубийств<sup>7</sup> и разработать новые способы решения этой проблемы в новом контексте. При разработке соответствующих стратегий должно учитываться мнение людей с опытом в этом вопросе.

Предшествующие травматические переживания (например, жестокое обращение в детстве, потеря родителей) могут иметь последствия для дальнейшей жизни и связаны с повышенной вероятностью суицидального поведения. Но недавний травматичный опыт также может увеличить риск самоубийства. По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно

каждый шестой пожилой человек в прошлом году подвергся насилию в той или иной форме<sup>8</sup>. Вероятно, показатели распространенности, о которых докладывают в существующих популяционных исследованиях по жестокому обращению с пожилыми людьми, также занижены. В этой области исследований не только страдает методологическая база и сопоставимость исследований, но и выборки не всегда являются репрезентативными; например, из исследований исключают лиц с когнитивными нарушениями, хотя они наиболее уязвимы для жестокого обращения, особенно в специализированных учреждениях.

Пожилые люди с проблемами в сфере психического здоровья подвергаются высокому риску жестокого обращения. Существует множество форм жестокого обращения с пожилыми людьми, включая психологическое, физическое, сексуальное, финансовое и социальное насилие, а также оставление в одиночестве и без надлежащего ухода. С насилием нельзя мириться ни при каких обстоятельствах. По отношению к пожилому человеку жестоким обращением может считаться то, что по отношению к взрослому здоровому человеку не является насилием. В основном это объясняется зависимым положением пожилых (в финансовом, эмоциональном, физическом плане) от лиц, которые и являются источником насилия, жестокого обращения или пренебрежения.

Жестокое обращение в любой форме является фактором риска самоубийства. Отдельные психосоциальные факторы риска, обнаруживаемые у пожилых людей, подвергшихся серьезному насилию, часто присутствуют и в случае пожилых людей, которые пытались или совершили самоубийство. Пожилым людям, подвергшимся жестокому обращению, не уделялось должного внимания в усилиях по предотвращению само-

убийств. Это упущение необходимо исправить, поскольку в ближайшие десятилетия численность пожилого населения мира резко увеличится, что при отсутствии значимых профилактических мер может привести к резкому увеличению числа случаев жестокого обращения с пожилыми людьми и числа самоубийств<sup>9</sup>.

Помощь в установлении прочных социальных отношений и эффективная правовая база для защиты человека от любых форм насилия являются общими факторами защиты от самоубийства. Однако следует признать, что в работе с пожилыми людьми прилагалось гораздо меньше усилий по поддержанию этих защитных факторов, чем в работе с молодыми.

Учитывая, что одиночество является серьезным фактором риска самоубийства, Секция по психиатрии пожилого возраста ВПА выступила с инициативой объявить День преодоления одиночества. Секция также намерена сотрудничать с Кампанией по преодолению одиночества. Дружба и поддержка окружающих – основа нашего благополучия. Когда человек остается один в пожилом возрасте, с этим труднее бороться. Кампания стремится вовлечь в свою деятельность ученых, специалистов, законодателей и представителей бизнеса (см. <https://www.campaign-toendloneliness.org>).

Так как все формы жестокого обращения с пожилыми людьми являются нарушением основных прав человека, Секция по психиатрии пожилого возраста ВПА также считает своим долгом участвовать в разработке Конвенции Организации Объединенных Наций о правах пожилых людей. Первым шагом в этом направлении стал вебинар, организованный в сотрудничестве с Международной психогериатрической ассоциацией 10 декабря 2020 г. и приуроченный ко Дню прав человека. Секция также организовала междисциплинарный симпозиум по угрозам достоинству пожилых людей

с психическими расстройствами во время пандемии COVID-19 в рамках Тематической встречи ВПА по междисциплинарному сотрудничеству в 2020 г. Также на стадии разработки находится Заявление о позиции по правам человека и психическому здоровью пожилых людей.

**Carlos Augusto de Mendonça Lima<sup>1,2</sup>, Diego De Leo<sup>3</sup>, Gabriel Ivbijaro<sup>4</sup>, Igor Svab<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>WPA Section on Old Age Psychiatry.

<sup>2</sup>Centre Médical du Jorat, Mézières, Switzerland.

<sup>3</sup>Australian Institute for Suicide Research and Prevention, Griffith University, Brisbane, QLD, Australia.

<sup>4</sup>NOVA University, Lisbon, Portugal.

<sup>5</sup>Department of Family Medicine, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

Перевод: Шишковская Т.И. (г. Москва)

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

#### Библиография

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Lapiere S, Erlangsen A, Waern M et al. Crisis 2011; 32: 88-98.
3. Erlangsen A, Jeune B, Bille-Brahe U et al. Age Aging 2004; 32: 106-9.
4. Harwood D, Jacoby R. In: K Hawton, K Heeringen (eds). The international handbook of suicide and attempted suicide. Chichester: Wiley, 2000: 275-92.
5. Courtet P, Olié E, Debien C et al. J Clin Psychiatry 2020; 81:20com13370.
6. Niederkrotenthaler T, Gunnell D, Arensman E et al. Crisis 2020; 41: 321-30.
7. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. World Psychiatry 2020; 19: 294-306.
8. World Health Organization. Fact sheet on elder abuse. Geneva: World Health Organization, 2020.
9. Salvatore T, Dodson KD, Hull A et al. Forensic Mental Health Practitioner 2018; 1: 1-10.

DOI: 10.1002/wps.20899

## План работы центров сотрудничества ВПА на 2021–2024 гг.

Fiorillo A, Bhui KS, Stein DJ et al. The 2021-2024 Work Plan of WPA Collaborating Centres. *World Psychiatry*. 2021;20(3):457. doi:10.1002/wps.20917

Сеть Центров сотрудничества ВПА была создана в 2016 г. для предоставления практических советов по преподаванию, политике, исследованиям и клинической деятельности в области психиатрии во всем мире<sup>1</sup>. С 2021 г. в

ближайшие три года сеть находится в состоянии обновления в целях поддержки реализации Президентского стратегического плана ВПА<sup>2</sup> и создания глобального альянса, нацеленного на улучшение психического здоровья.

В настоящее время сеть включает восемь центров: Национальный институт психического здоровья и неврологии, Бангалор, Индия; кафедра психиатрии Китайского университета Гонконга; Африканский фонд иссле-

дований и подготовки кадров в области психического здоровья в Найроби, Кения; Кафедра психиатрии и психического здоровья Кейптаунского университета, Южная Африка; Институт психиатрии Окаша, медицинский факультет, Университет Айн-Шамс, Каир, Египет; Кафедра психиатрии и Наффилдский факультет первичной медико-санитарной помощи Оксфордского университета, Великобритания; Кафедра психиатрии Университета Кампани им. Л. Ванвители, Неаполь, Италия; и Кафедра психиатрии в Сидра Медицина в Дохе, Катар. Последний центр был включен в число Центров сотрудничества в 2021 г. и особо сфокусирован на психическом здоровье женщин и детей.

Центры сотрудничества ВПА разработали план работы на период 2021–2024 гг., в котором основное внимание уделяется следующим темам: а) мультиморбидность у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами, в сотрудничестве с Рабочей группой ВПА по сопутствующим соматическим заболеваниям во главе с N. Sartorius; б) внедрение МКБ-11 и распространение учебных материалов с учетом местных условий; в) политика, законодательство и защита прав человека с целью разработки программного документа ВПА и кампании по защите прав людей с психическими расстройствами во всем мире; г) психическое здоровье подростков с акцентом на разработку и распространение инновационных программ профилактики и терапевтического вмешательства среди молодежи; д) общественное психическое здоровье в странах с низким и средним уровнем доходов; е) COVID-19 и меры в области психического здоровья; ж) разработка высококачественных глобальных семинаров ВПА, доступ-

ных для сообществ-членов ВПА, и размещение их на веб-сайте ВПА; и з) разработка и/или обновление Заявлений о позиции ВПА при активном участии стажеров и молодых ученых.

Учитывая текущую ситуацию пандемии, в рабочем плане особое внимание уделено COVID-19, в частности, проблемам и трудностям, связанным с преодолением психосоциальных последствий пандемии, и ответным мерам сектора психического здоровья во всем мире<sup>3,4,5,6</sup>. Кроме того, центры будут обмениваться и распространять программные документы, клинические руководства и исследовательские документы с целью улучшения ухода за пациентами и психического здоровья населения.

Сеть активно сотрудничает со многими научными секциями ВПА<sup>7,8,9</sup>, включая Секцию психиатрического образования<sup>10</sup> и Секцию молодых психиатров<sup>11,12</sup>, с целью выявления неудовлетворенных образовательных потребностей психиатров, начинающих свою карьеру, и предоставления стипендий для медицинских работников, студентов и психиатров-стажеров из различных обществ-членов ВПА.

Работа Центров сотрудничества будет представлена на крупных конференциях ВПА, а также в стратегических документах и учебных материалах<sup>13</sup>, которые будут доступны всему сообществу ВПА.

**Andrea Fiorillo<sup>1</sup>,  
Kamaldeep S. Bhui<sup>2</sup>, Dan J. Stein<sup>3</sup>,  
Tarek Okasha<sup>4</sup>, David Ndetef<sup>5</sup>,  
Linda C.W. Lam<sup>6</sup>, Pratima  
Murthy<sup>7</sup>, Muhammad Waqar  
Azeem<sup>8</sup>, Afzal Javed<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry & Nuffield Depart-

ment of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK;

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Cape Town, Cape Town, South Africa;

<sup>4</sup>Okasha Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt;

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Nairobi and Africa Mental Health Research and Training Foundation, Nairobi, Kenya;

<sup>6</sup>Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong;

<sup>7</sup>Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India;

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Sidra Medicine, Qatar Foundation, Doha, Qatar;

<sup>9</sup>WPA President 2020-2023

Перевод: к.м.н. Павлова-Воинкова (г. Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (г. Томск)

#### Библиография

1. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
3. Unützer J, Kimmel RJ, Snowden M. *World Psychiatry* 2020;19:130-1.
4. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
5. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
6. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
7. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:408-10.
8. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:123-4.
9. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. *World Psychiatry* 2020;19:260.
10. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholy H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
11. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. *World Psychiatry* 2019;18:243-4.
12. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020;19: 127-8.
13. Ng RMK. *World Psychiatry* 2020;19:257-8.

DOI:10.1002/wps.20917

## Образовательная деятельность, связанная с МКБ-11

Giuliani L. ICD-11-related educational activities. *World Psychiatry*. 2021;20(3):457-458. doi:10.1002/wps.20920

Глава о психических, поведенческих и психических расстройствах 11-го пересмотра Международной классификации болезней (МКБ-11), разработанная Департаментом психического здоровья и употребления психоактивных веществ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), была официально принята на 72-й сессии Всемирной ассамблеи в Женеве 25 мая 2019 г.

Наиболее важные нововведения и изменения в этой главе по сравнению с МКБ-10, а также наиболее важные

отличия от DSM-5 были подробно описаны в статье, ранее опубликованной в этом журнале<sup>1</sup>, и конкретные особенности отдельных диагностических категорий также обсуждались в других изданиях<sup>2,3</sup>. Отчеты по участию ВПА в разработке главы также были опубликованы ранее<sup>4,6</sup>. Обсуждались и несколько частных проблем<sup>7-15</sup>, в том числе затрагивались вопросы о роли дименсионального подхода в качестве дополнения к категориальному и необходимости углубленной кли-

нической характеристики отдельного пациента в дополнение к диагнозу с целью персонализации лечения.

Образовательные курсы, посвященные различным разделам главы МКБ-11 о психических, поведенческих и психических расстройствах, были приурочены к различным собраниям ВПА, включая 18, 19 и 20 Всемирные психиатрические конгрессы (Мехико, Мексика, 27–30 сентября, 2018 г.; Лиссабон, Португалия, 21–24 августа 2019 г.; Бангкок, Таиланд,

10–13 марта 2021 г.) и региональные конгрессы на тему «Междисциплинарный подход к коморбидности в психиатрии: от науки к комплексной помощи» (Санкт-Петербург, Россия, 16–18 мая 2021 г.) и «Психопатология в переходный период» (Киев, Украина, 7–9 июля 2021 г.).

Более полный 20-часовой онлайн-курс обучения был организован Неапольским центром сотрудничества ВОЗ по исследованиям и обучению в области психического здоровья и Европейской психиатрической ассоциацией и проходил с 9 по 30 апреля 2021 г.; курс охватывал все основные разделы главы МКБ-11, посвященной психическим расстройствам. Курс координировали G.M. Reed и M. Maj, также преподавателями выступили W. Gaebel, M. Cloitre, C.S. Kogan, P. Monteleone, M. Swales, J.B. Saunders и N.A. Fineberg. 120 психиатров, отобранные из почти 500 претендентов и представляющие 78 различных стран, приняли участие в режиме прямой трансляции, и еще 250 психиатров получили доступ к курсу по запросу.

Центром сотрудничества ВОЗ при Колумбийском университете в сотрудничестве с Департаментом психического здоровья и психоактивных веществ ВОЗ недавно был открыт Учебный курс с эксклюзивным доступом для членов Глобальной сети клинической

практики ВОЗ (<https://gcp.network>). Курс состоит из 15 онлайн-тренингов, каждый из которых посвящен разным группам расстройств и занимает от одного до полутора часов. Каждый блок содержит описание соответствующей диагностической группы и основных нововведений по сравнению с МКБ-10. Для лучшего освоения к курсу прилагаются вопросы для самопроверки. У участников также есть возможность попрактиковаться, применяя диагностические рекомендации к примерам из практики. Курс вскоре будет доступен на испанском языке, и запланированы дальнейшие его переводы.

Также была создана Международная консультативная группа ВОЗ по обучению и применению МКБ-11 в отношении психических, поведенческих и психических расстройств для разработки и оценки образовательных, обучающих и практических процессов, связанных с МКБ-11 в разных странах. Членами этой Консультативной группы являются бывшие председатели ВПА, такие как M. Maj и W. Gaebel, которые внесли свой вклад в разработку главы МКБ-11 о психических расстройствах.

### **Luigi Giuliani**

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Campania L. Vanvitelli, Naples Italy

Перевод: Шишкова Т.И. (г. Москва)  
Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В.  
(г. Санкт-Петербург)

### **Библиография**

1. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3–19.
2. Evans SC, Roberts MC, Keeley JW et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:303–12.
3. Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270:281–9.
4. Giallonardo V. *World Psychiatry* 2019;18:115–6.
5. Pociu B. *World Psychiatry* 2019;18:371–2.
6. Perris F. *World Psychiatry* 2020;19:263.
7. Gaebel W, Reed GM, Jakob R. *World Psychiatry* 2019;18:232–33.
8. Fuss J, Lemay K, Stein DJ et al. *World Psychiatry* 2019;18:233–5.
9. Gureje O, Lewis-Fernandez R, Hall BJ et al. *World Psychiatry* 2019;18:357–8.
10. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. *World Psychiatry* 2019;18:88–96.
11. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192–207.
12. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *World Psychiatry* 2019;18:272–3.
13. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151–72.
14. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269–93.
15. Sanislow CA. *World Psychiatry* 2020;19:311–2.

DOI: 10.1002/wps.20920

Русская версия журнала ВПА  
«Всемирная психиатрия» издается как приложение  
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»  
им. П.Б. Ганнушкина  
(ISSN 2075–1761, Рег. номер ПИ №ФС 77-64502 от 31 декабря 2015 года)

***БЛАГОДАРНОСТЬ***  
**Перевод на русский язык, издание и распространение журнала  
осуществлены благодаря поддержке  
СОЮЗА ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ**

