Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 16, Номер 3 *Октябрь 2017*

ОТ РЕДАКТОРА

Нейроонтогенетические истоки шизофрении в потемках геномной медицины
Daniel R. Weinberger 226

СПЕЦИАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Шизофрения и нейроонтогенетический континуум: доказательства из области геномики
Michael J. Owen, Michael C. O'Donovan 227

Стадирование биполярного расстройства: от теоретичсеких основ к применению в клинике
Michael Berk, Robert Post, Aswin Ratheesh et al. 235

ПЕРСПЕКТИВЫ

Третья волна когнитивно-поведенческой терапии и подъем лечения, основанного на процессе
Steven C. Hayes, Stefan G. Hofmann 244

Использование виртуальной реальности в исследовании и лечении психозов
Lucia Valmaggia 245

Интернет-группы поддержки в области психического здоровья: просто много разговоров или значимое вмешательство?
Kathleen M. Griffiths 246

Психиатрическая помощь пострадавшим в катастрофах: чего не стоит делать
Neil Greenberg, SimonWessely 248

ФОРУМ

Улучшение исхода первого психотического эпизода: обзор
Paolo Fusar-Poli, Patrick D. McGorry, JohnM.Kane 250

Комментарии

Каковы ключевые ингредиенты оптимальной психосоциальной терапии пациентов, перенесших первый психотический эпизод?
Kim T. Mueser, Shirley M. Glynn, Piper S. Meyer-Kalos 265

Уход для ухаживающих: поддержка семей лиц с ранним психозом
Cheryl Corcoran 266

Возьмем во внимание взгляд Блёйлера: какова роль негативных симптомов в стадийной модели?
Lex Wunderink 269

Ранее вмешательство при психозе: p-значения, стратегия и политика
Robert Rosenheck 270

Международные меры реагирования с целью улучшения исходов первого психотического эпизода являются оправданными, однако необходимо сделать еще больше для того, чтобы это произошло
Sudipto Chatterjee 271

Эффективность служб раннего вмешательства и необходимость их поддержки
Merete Nordentoft, Nikolai Albert 271

Достижения и проблемы в области раннего вмешательства в психоз
Ashok Malla, Jai Shah, Shalini Lal 274

Смещение вмешательств с последиагностического этапа на додиагностический
Iris E. Sommer, Celso Arango 275

Раннее вмешательство в психоз: многое сделано, но предстоит сделать гораздо больше
Swaran Singh 276

ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Сравнение увеличения срока службы ранних интервенций на три года и стандартной помощи в следующие после двух лет применения ранних интервенций при лечении первого психотического эпизода: рандомизированное одиночное слепое исследование
Ashok Malla, Ridha Joober, Srividya Iyer et al. 278

Эффективность воздействий на психическое здоровье с помощью смартфона при симптомах депрессии: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
Joseph Firth, John Torous, Jennifer Nicholas et al. 288

Оценка охвата медицинской помощью лиц, употребляющих психоактивные вещества: анализ данных всемирных исследований психического здоровья
Louisa Degenhardt, Meyer Glantz, Sara Evans-Lacko et al. 299

Сидячий образ жизни и уровень физической активности у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и большой депрессией: общий систематический обзор и мета-анализ
Davy Vancampfort, Joseph Firth, Felipe B.Schuch et al. 308

ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Скрининг депрессии: глобальный контекст психического здоровья
Charles F. Reynolds 3rd, Vikram Patel 316

Антидепрессанты и риск самоубийства при депрессии
Philppe Courtet, Jorge Lopez-Castroman 317

Клиническое значение качественно различных подтипов депрессии
Lars Vedel Kessing, Jens Drachmann Bukh 318

Кому лучше всего помогает литий и почему это важно?
Martin Alda 319

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ 321

НОВОСТИ ВПА 330

Новый импакт-фактор 20.205

Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА)
ВПА является ассоциацией национальных психиатрических обществ, цель которой – повышение уровня знаний и навыков, необходимых для работы в области психического здоровья и лечения психически больных людей. В состав ВПА в настоящее время входит 135 обществ из 117 стран, более 200 000 психиатров.
Каждые три года ВПА организует Всемирный психиатрический конгресс. Кроме того, организуются международные и региональные конгрессы и встречи, тематические конференции. ВПА состоит из 66 научных секций, целью которых является распространение информации и развитие сотрудничества в специальных областях психиатрии. Было подготовлено несколько обучающих программ и выпущены серии книг. ВПА разработала этические руководства для психиатрической практики, включая Мадридскую декларацию (1996).
Более подробную информацию о ВПА можно найти на веб-сайте **www.wpanet.org.**

Исполнительный комитет ВПА
Президент: D.Bhugra (Великобритания)
Избранный президент: H. Herrman (Австралия)
Генеральный секретарь: R.A.Kallivayalil (Индия)
Секретарь по финансам: A. Soghoyan (Армения)
Секретарь по организации собраний: M. Takeda (Япония)
Секретарь по образованию: E.Belfort (Венесуэла)
Секретарь по публикациям: M.Riba (США)
Секретарь по работе с секциями: A.Javed (Великобритания/Пакистан)

Секретариат ВПА
Geneva University Psychiatric Hospital, 2 Chemin du Petit Bel-Air, 1225 Chêne-Bourg, Geneva, Switzerland (Швейцария).
Тел.: +41223055737; Факс: +41223055735;
Эл. почта: wpasecretariat@wpanet.org.

World Psychiatry
World Psychiatry – официальный журнал Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА). В год выходит три выпуска этого журнала, он бесплатно высылается психиатрам, имена и адреса которых предоставляются национальными организациями и секциями ВПА.
Для публикации в журнале следует присылать отчеты об исследованиях, данные которых ранее не были опубликованы. Статьи должны содержать четыре части: вступление, методы, результаты, обсуждение. Список литературы нумеруется в алфавитном порядке и приводится в конце статьи в следующем виде.

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

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – M. Maj (Италия).
Редакционная коллегия – D. Bhugra (Великобритания), H. Herrman (Австралия), R.A. Kallivayalil (Индия), A. Soghoyan (Армения), M. Takeda (Япония), E. Belfort (Венесуэла), M. Riba (США), A. Javed (Великобритания/Пакистан).
Консультативный комитет – H.S. Akiskal (США), R.D. R.D. Alarcón (США), J.A. Costa e Silva (Бразилия), J. Cox (Великобритания), M. Jorge (Бразилия), H. Katschnig (Австрия), F. Lieh-Mak (Гонконг-Китай), F. Lolas (Чили), J.J. J.E. Mezzich (США), D. Moussaoui (Морокко), P. Munk-Jorgensen (Дания), F. Njenga (Кения), A. Okasha (Египет), J. Parnas (Дания), V. Patel (Индия), P.Ruiz (США), N. Sartorius (Швейцария), C. Stefanis (Греция), A. Tasman (США), S. Tyano (Израиль), J. Zohar (Израиль).

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

Главный редактор русской версии – П.В.Морозов
Перевод на русский язык выполнен Советом молодых ученых Российского общества психиатров
Ответственные – Федотов Илья (Рязань), Касьянов Евгений (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).

Нейроонтогенетические истоки шизофрении в потемках геномной медицины

Представления о дебюте шизофрении задолго до манифестации клинических завершенных синдромов восходит к учениям Крепелина, который предложил теорию о том, что девиантное поведение подростков, которые позднее обнаруживали феномены dementia praecox, является проявлением болезни в тот (пубертатный) период. В 20-е годы профессор психиатрии и невропатологии Гарварда, E.Southard, интерпретировал найденные им нейропатологические изменения в ткани головного мозга больных шизофренией как исходную точку патогенеза. Влиятельный бостонский невропатолог и психиатр L.Bender в 1940-х назвал шизофрению «врожденной энцефалопатией». В 60-е годы в Университете Калифорнии в Лос-Анжелесе B.Fish начал серию значимых исследований групп риска среди детей, в ходе которых выделил неврологическую «недоразвитость» как отличительную особенность таких пациентов в раннем детском возрасте.

В 1986 году в статье под названием «Патогенез шизофрении: нейроонтогенетическая теория»[1] я тщательно обдумывал вышеописанные идеи в контексте двух традиционных принципов неврологии: нейроанатомическая локализация функции и клиническое значение созревания мозга. Также я доказывал, что шизофреническое «поражение» возникает еще в раннем возрасте, захватывая нейронные сети, и не имеет единого этиологического фактора, и эта самая биологическая гетерогенность индивидуально отражается на течении патологического процесса.

Я предпринял попытку развить эту тему год спустя в статье «Вклад нормального развития головного мозга в патогенез шизофрении»[2], утверждая, что патология, ассоциированная с шизофренией может появиться в период раннего детства, но в то же время это – недостаточное обоснование болезненного состояния, развивающегося в последствии. Я подчеркнул определяющую роль развития мозга в клинической картине психоза и предположил, что в шизофрении уникален не патогенез или этиология, но связь патологии с созреванием систем головного мозга.

Кроме того, я выдвинул провокационное предположение, что патология при шизофрении «не определяет конкретный эпизод или болезнь целиком, но является одной из точек приложения онтогенетического спектра, в который по генетическим или каким-либо другим причинам попадет 0,5% населения». Другими словами, шизофрения не является болезнью в общем понимании этого слова, она отражает количественный психологический дефицит, образовавшийся в ходе развития, некий «каркас, который, судя по всему, передается по наследству».

Связь специфических генов с шизофренией позволила более детально подойти к теме, обсуждавшейся мной и P. Levitt в 2011 году.[3] Исследования структуральных хромосомальных дефектов, например, при велокардиофациальном синдроме, синдроме Кляйнфельтера или делеции NRXN1, продемонстрировали многообразие клинических проявлений («плейотропию»), ассоциированных с каждым из этих генетических факторов, как в случаях шизофрении, аутизма или отставания в интеллектуальном развитии. И поскольку шизофрения – не просто какие-то индивидуальные особенности, а выставляемый диагноз, мы решили, что не стоит рассматривать шизофрению как болезнь, а, скорее, как особое состояние, как особый вариант нейроонтогенеза и функций мозга, обусловленных альтернативной траекторией его развития, как при аутизме или умственной отсталости. Более детальное понимание генетики и эпигенетики привело к осознанию, что шизофрения представляет собой онтогенетический континуум, наравне с другими нарушениями поведения, начинающимися в детстве, включая аутизм, умственную отсталость и эпилепсию, возникших, возможно, в результате наложения биологических факторов риска в разной их комбинации. При этом для шизофрении характерно наименьшее генетическое «искажение» по сравнению с другими нарушениями развития. Мы экспроприировали концепции C.Waddington в дальнейших предположениях о том, что подобно продвижению индивида по его траектории развития, «малейшие изменения курса, начиная с ранней клеточной дифференцировки и формирования микросхем, потенцируются и усложняются по мере созревания фенотипической результирующей и включения в цепь все более сложных функций». Мы предположили, что при шизофрении имеются отклонения на молекулярном уровне, которые приводят к задержке созревания механизмов по регулированию кортикальных микросхем, которые включают в себя взаимодействие глутамата и ГАМК-нейронов (что сейчас относят к «балансу нервных процессов»).

В качестве подспорья к этому мнению, я нашел статью Owen и O'Donovan[4], которая оказалась очень своевременной и информативной. Эти ученые были в авангарде эпохи знаменательных исследований в области генетики, основанных на быстро развивающихся молекулярных технологиях изучения генетической изменчивости и возможности использования больших выборок и контрольных групп, сформированных группами ученых, обменивающихся данными через международные научно-исследовательские центры. Результаты этой работы навсегда изменили внешний облик исследований в психиатрии, сделав из изначально исключительно феноменологической дисциплины по-настоящему научную с объективными взглядами на этиопатогенетические механизмы.

Ключевая тема обсуждения – представление о нейроонтогенетическом градиенте, биологическом и генетическом перекресте между шизофренией и другими нейроонтогенетическими расстройствами, такими как аутизм, СДВГ, умственная отсталость и эпилепсия. Эта активно развивающаяся идея в настоящий момент подкреплена доказательствами о сравнительно редких, но предположительно патогенных генах и геномных областях, связанных с каждым из вышеописанных синдромов, при этом груз патогенной изменчивости был выше при умственной отсталости, чем при аутизме, а при аутизме – больше, чем при шизофрении.

Это потенциально выдающиеся открытия. Также примечательно, что общие генетические ассоциации этих расстройств захватывают большую часть генома, обусловливая множество разнородных вариантов генетических факторов риска. В целом, согласно выводам исследования, результаты демонстрируют вовлеченность онтогенетического «искажения» в развитие нейроонтогенетических расстройств. При этом, чем сильнее искажение, тем сильнее воздействие на функциональность и адаптацию. Однако, не совсем согласуется с этой точкой зрения совпадения между распространенными вариантами генов и спектром расстройств, связанных с нарушениями развития. Последние

данные говорят о том, что большую часть генетического риска шизофрении составляют распространенные варианты генов, и совпадения между традиционными нейроонтогенетическими расстройствами, например, умственной отсталостью и аутизмом не столь выражены[5].

Не менее важно отметить, что участие генетических компонентов в развитии заболеваний, начинающихся в раннем возрасте, хоть и значимо, но все равно не определяет шизофрению как нейроонтогенетическое заболевание. Более однозначное исследование этой вероятности – анализ дифференциальной экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией и другими нейроонтогенетическими заболеваниями, в мозге плода и новорожденного. В исследовании Jaffe et al[6] установлено, что экспрессия генов, ассоциированных с шизофренией, аутизмом и умственной отсталостью наиболее выражена в период эмбриогенеза, в то время как экспрессия генов, ассоциированных с БАР и нейродегенеративными заболеваниями более выражена после рождения.

Авторы GWAS-исследования неожиданно для себя выявили, что эпигенетические изменения, связанные с эмбриогенезом, содержат обогащенные геномные локусы, ассоциированные с шизофренией, и эпигенетические изменения в головном мозге также связаны с фетальными эпигенетическими маркерами и ассоциированы с манифестом болезни[7]. Эпигенетические изменения в мозге в период начала шизофрении и после смерти пациентов не были обогащены указанными локусами. Эти неожиданные результаты наводят на мысль о роли как генетических, так и экзогенных (средовых) компонентов риска шизофрении; по крайней мере ясно, что эпигенетические маркеры в мозге пациентов с шизофренией преимущественно связаны с эмбриогенезом.

Тем не менее, все эти данные по-прежнему косвенно указывают на нейроонтогенетические истоки шизофрении. Возможно, неопровержимым доказательством послужат недавние данные о том, что внушительная часть локусов, воспроизведенных в ходе GWAS исследований, ассоциированных с шизофренией, напрямую влияет на плацентарное благополучие и могут вызывать осложненную беременность, что является общеизвестным фактором риска шизофрении[8]. Эти знания, вероятно, могут быть полезны для формирования стратегий профилактики на ранних этапах жизни.

Наконец, в недавней провокационной и значимой публикации Boyle et al[9] утверждалось, что "множество сложных признаков, под воздействием огромного количества различных вариантов небольших эффектов, потенциально вовлекают в процесс большинство регуляторных модификаций, тропных к ткани, значимой для заболевания". Авторы считают, что риск развития заболевания по большей части обусловлен генами, не имеющими прямого отношения к болезни, но выступающими в роли модификаторов более глубоких фундаментальных биологических процессов, вероятно, связанных с генетическим фоном и средовым опытом. Это предположение – отголосок к вопросу, являются ли психические заболевания "заболеваниями", или же это разнообразные варианты нейроонтогеза, которые определенным образом экспрессируются в определенном средовом контексте и основаны на генетическом фоне, развитии и опыте.

И если это так, то основная проблема здравоохранения – не в определении теории наследственности, но в определении функционального состояния мозга тогда, когда это наиболее важно.

Daniel R. Weinberger

Lieber Institute for Brain Development; Departments of Psychiatry, Neurology and Neuroscience, and McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (США)

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):225-226)

Библиография

1. Weinberger DR. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds). The neurology of schizophrenia. Amsterdam: Elsevier, 1986:397-406.
2. Weinberger DR. Arch Gen Psychiatry 1987;44:660-9.
3. Weinberger DR, Levitt P. In: Weinberger DR, Harrison PE (eds). Schizophrenia, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011:393-412.
4. Owen MJ, O'Donovan MC. World Psychiatry 2017;16:227-35.
5. Cross Disorders Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nat Genet 2013;45:984-94.
6. Jaffe AE, Gao Y, Deep-Soboslay A et al. Nat Neurosci 2016;1:40-7.
7. Jaffe AE, Shin J, Collado-Torres L et al. Nat Neurosci 2015;1:154-61.
8. Ursini G, Punzi G, Chen Q et al. http://biorxiv.org/content/early/2017/06/ 07/147207.
9. Boyle EA, Li YI, Prichard JK. Cell 2017;169:1177-86

DOI:10.1002/wps.20474

Шизофрения и нейроонтогенетический континуум: доказательства из области геномики

Michael J. Owen, Michael C. O'Donovan

Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK (Великобритания)
Перевод: Пальчикова Е.И. (г. Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва), Касьянов Е.Д. (г. Санкт-Петербург)

Идея о том, что нарушения, возникающие на этапе раннего развития мозга, способствуют развитию шизофрении, стала общепризнанной, и часто называется гипотезой нейроонтогенеза. Несмотря на это, данное расстройство воспринимается как отдельная нозология, и, следовательно, патофизиологически и клинически считается отличным от таких синдромов, как СДВГ, расстройства аутистического спектра, умственная отсталость, которые обычно выявляются в детстве и квалифицируются как нейроонтогенетические расстройства. Другая точка зрения гласит о том, что вместо того, чтобы воспринимать эти нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, как отдельные этиологические единицы, лучше рассматривать их в контексте одного этиологического и нейроонтогенетического континуума с большим спектром клинических синдромов, отражающих тяжесть, период, преобладающий паттерн неправильного развития мозга и результат возникших функциональных отклонений. Также было высказано предположение о том, что в рамках нейроонтогенетического континуума тяжелые психические заболевания расположены по градиенту уменьшения нарушений нейроонтогенеза в следующем порядке: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное аффективное расстройство. Недавние геномные исследования обнаружили большое количество специфических изменений в ДНК и предлагают прямой и понятный тест по прогнозированию нарушений спектра нейроонтогенетического континуума и градиента. Эти результаты описаны детально. В исследованиях поддерживается не только теория о том, что шизофорения – расстройство, истоки которого берут начало в нарушении развития мозга, но и о том, что шизофрения разделяет одни и те же генетические риски и патогенетические механизмы с другими нарушениями раннего нейроонтогенеза (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра и СДВГ). Кроме того, поддерживается идея о том, что эти расстройства расположены по градиенту тяжести, подразумевая некоторые их количественные и качественные отличия. Эти открытия привносят вклад в нозологию, клиническую практику и научные исследования.

Ключевые слова: шизофрения, нейроонтогенез, аутизм, СДВГ, умственная отсталость, биполярное аффективное расстройство, геномика, вариация числа копий генов

(WorldPsychiatry 2017;16(3):227-235)

Со времен выдающихся научных трудов Weinberger[1], Murray и Lewis[2], около 30 лет назад, нейроонтогенетическая гипотеза стала основной концепцией, в рамках которой проводились исследования о шизофрении.

Прорывом в этой области было предположение о том, что возникновение шизофрении в детском и подростковом возрасте обусловлено взаимодействием раннего «повреждения» развивающегося мозга, возникшего в результате генетического и средового воздействия, и нормальным процессом развития мозга. Согласно этой точке зрения, по мере развития мозга и освоения им все более сложных функций, ранние нарушения нейроонтогенеза становятся все более заметными.

Идея о том, что истоки развития шизофрении лежат в нарушении раннего нейроонтогенеза не нова, еще Крепелин и Блёйлер осознавали, что пациенты с шизофренией обнаруживали нарушения в развитии.[3] Однако гипотеза нейроонтогенетза объединила нарушения, включающие средовые воздействия на ранних стадиях (например, акушерские травмы) ивоздействия из области клинической и фундаментальной нейробиологии, включая когнитивные нарушения и кортикальную дисфункцию, а также привела доказательства преморбидного отклонения в развитии. Важно то, что эта гипотеза обеспечила каркас для обоснования механизма манифестации шизофренического психоза в пубертатном и юношеском возрасте на почве аномалий раннего нейроонтогенеза и объяснила неудачные поиски нейродегенеративных, травматических или нейротоксических причин возникновения заболевания в посмертных исследованиях[1].

НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ

В то время как нейроонтогенетическая гипотеза была чрезвычайно влиятельной в рамках исследований шизофрении, ее более широкое значение для нозологии, диагностики, терапии, исследований и профилактики, в основном, игнорируется[4].

Несмотря на всеобщее понимание, что шизофрения имеет нейроонтогенетический базис, расстройство воспринимается как отдельная нозология, и, следовательно, патофизиологически и клинически отличным от таких синдромов, как СДВГ, расстройства аутистического спектра (РАС), умственная отсталость, которые обычно выявляются в детстве и уверенно квалифицируются как нейроонтогенетические расстройства[5].

Такое разделение идет в разрез с некоторыми важными наблюдениями[4,6-9]. Во-первых, между шизофренией и другими детскими нейроонтогенетическими синдромами есть множество клинических и других фенотипических сходств[7,9]. Эти наблюдения игнорируются по причине придания клиницистами и учеными значительной роли психотическим (продуктивным) симптомам шизофрении. Фокус на этих симптомах, возникающих, в основном, в более позднем возрасте, отвлекает внимания от факта, что шизофрения имеет сходные с другими нейроонтогенетическими расстройствами симптомы, вроде когнитивных нарушений, которые чаще всего возникают до расщепления психики, отставаниями в развитии различной степени, мягкими неврологическими знаками и моторными нарушениями. Во-вторых, нет никаких точных границ между этими расстройствами, но они в значительной степени коморбидны, что упускается из-за использования диагностических иерархий и исключений, патоморфоза ведущего синдрома и сервисных конфигураций[4]. В-третьих, ряд средовых факторов, влияющих на ранний нейроонтогенез, одинаков для всех этих заболеваний[4,9]. Наконец, как и следовало ожидать, доказательства того, что детские нейроонтогенетические расстройства, такие как умственная отсталость (УО),

РАС, СДВГ имеют те же аллели генетического риска, что и шизофрения, появились около десяти лет назад в исследованиях вариаций числа копий генов (CNV)[4,6].

Значимость этих проблем побудила нас пересмотреть нейроонтогенетическую гипотезу шизофрении и предложить новую модель – нейроонтогенетический континуум[4,6], в котором нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, рассматриваются едиными в широком диапазоне последствий нарушений и отклонений развития мозга. Эта модель основана на появившихся доказательствах совместного участия генетических и средовых факторов риска и предугадывает вероятность наслаивания патогенетическихмеханизмов.

По этой причине, вместо того, чтобы воспринимать детские нейроонтогенетические расстройства (УО, РАС и СДВГ) и расстройства более позднего периода (включая шизофрению и БАР), как отдельные этиологические единицы, имеющие одни и те же генетические и средовые факторы риска, лучше рассматривать в контексте одного этиологического и нейроонтогенетического континуума с большим спектром клинических синдромов, отражающих тяжесть, период, преобладающий паттерн неправильного развития мозга и результат возникших функциональных отклонений[4,6].

Этот подход признает, что у текущих диагностических систем есть некоторая полезность в определении групп случаев, которые тесно связаны не случайно, но рассматривает текущие диагностические категории как отдельные подразделения того, что по существу этиологически, патогенетически и клинически является частью одного пейзажа. Эти выводы существенны для исследований и практики[4,8].

Идея о континууме нейроонтогенетических расстройств не нова[10,11], но мы расширили ее границы, вопреки глубоким нозологическим различиям между нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста и психическими заболеваниями более позднего периода, такими как шизофрения и БАР, существовавшим до этого времени. Впоследствии, другие ученые выдвинули подобные предложения[12].

НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРАДИЕНТ

Мы предлагаем более усовершенствованную и измеримую разработку: гипотезу нейроонтогенетического градиента. Она предполагает, что в рамках нейроонтогенетического континуума тяжелые психические заболевания расположены по градиенту уменьшения нарушений нейроонтогенеза в следующем порядке: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное аффективное расстройство[4,6,8]. Тяжесть нейроонтогенетических нарушений индексировалась рядом характеристик. Они включали типичный возраст начала заболевания (врожденность для УО, ранний детский возраст для РАС, подростковый возраст для шизофрении), тяжесть когнитивных нарушений и стойкость функциональных расстройств (см. рис.1).

Подобно всем остальным моделям, модель нейроонтогенетического градиента сильно упрощена. Нейроонтогенетические расстройства однозначно различаются большим числом дополнительных клинических дименсий и, вероятно, существуют и механистические различия между ними, но эта модель демонстрирует наиболее значимые их отличительные черты. Она прогнозирует/рассчитывает самые опасные классы редких генетических мутаций, таких как большие вариации числа копий и редкие полиморфизмы. Также она рассчитывает относительную степень дисфункции мозга (количество затронутых схем и структур) для различных клинических синдромов, а также взаимоотношения и сходства между расстройствами согласно их расположению по градиенту.

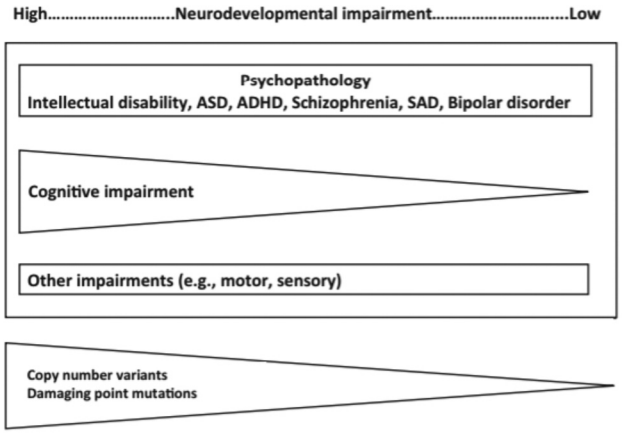

Рисунок 1. Нейроонтогенетический континуум демонстрирует различные домены результатов нейроонтогенетических нарушений, а также гипотетическое отношение между тяжестью нарушений и психиатрическими синдромами и степень ассоциированных когнитивных нарушений. Также изображена степень влияния вариации числа копий и "вредных" точечных мутаций. ASD-расстройства аутистического спектра, ADHD – СДВГ, SAD – шизоаффективное расстройство.

В последние годы, по результатам семейных исследований, увеличились доказательства общих и независимых генетических рисков между разными психическими расстройствами взрослого возраста, а также между психическими расстройствами взрослого возраста и детскими нейроонтогенетическими расстройствами[7,13-16]. Кроме того, накопились доказательства общих средовых факторов риска между шизофренией и нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста, особенно теми, которые указывают на ранние онтогенетические нарушения[17-21]. В то же время, в большом количестве были проведены большие, высокомощные геномные исследования нейроонтогенетических расстройств детского возраста, в частности, РАС, УО и психических заболеваний взрослого возраста, в частности, шизофрении.

В отличие от средовых воздействий, которые обычно являются индикаторами риска, а не факторами, играющими определяющую роль, индентификация большого количества специфических изменений в ДНК позволит точно и напрямую просчитать модели гипотез континуума и градиента, и поэтому они подробно рассматриваются в этой статье.

ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ

Генетический риск шизофрении представлен как редкими, так ираспространёнными аллелями, распределенными по всему геному[22]. По результатам самого большого из опубликованных анализов по поиску геномных ассоциаций (GWAS) (до 36989 человек в исследуемой группе и 113075 в контрольной, включая данные репликации) выделено в общей сложности 108 консервативно определенных локусов, содержащих распространённые аллели генетического риска и те из них, которые имеют значение для всего генома[23].

Эти значимо вовлеченные локусы открывают доступ только к небольшой части от общего числа распространенных аллелей, вовлеченных в формирование риска шизофрении; и массовые исследования распространенных вариантов гена предположили, что от одной трети до половины удельного веса всего генетического риска шизофрении обусловлено распространенными аллелями, выделенными GWAS[24,25]. Согласно недавним оценкам, может существовать много тысяч распространенных аллелей генетического риска шизофрении, при этом 71–100% из региона в 1Мб содержит локусы шизофрении[26].

В дополнение к распространенным аллелям, каждая из которых определяет совсем незначительное увеличение отдельного риска (отношение шансов, ОШ<1.2), относительно небольшое количество вариаций числа копий генов связано с существенными увеличениями индивидуального риска (ОШ от 1.5 до >50)[27,28]. Недавний метаанализ ранее отобранных геновкандидатов и CNV стратифицировал 11 специфических вариацийфакторов риска шизофрении[28]. Эти ассоциированные с шизофренией CNV очень редки, и обнаруживаются с частотой у 1 из 200 до 1 из нескольких тысяч пациентов и нуждаются в исследованиях с большей выборкой для того, чтобы с большей уверенностью связывать их с заболеванием[28].

Обнаружено, что полногеномное бремя из более 500 килобайт CNV значительно больше при шизофрении, по сравнению с группой контроля, даже после исключения известных локусов риска[29,] что предполагает наличие других вариацй риска шизофрении. Позже, полногеномное исследование с применением централизованного анализа распределения в группе из 21094 человек с шизофренией и 20227 – в контрольной группе выявило глобальное обогащение CNV бременем в исследуемой группе, которое сохранилось после исключения локусов риска, выявленных в предыдущих исследованиях. Значительные доказательства были получены для восьми локусов, а также для восьми дополнительных локусов защиты и восприимчивости.

Большая часть специфических CNV, ассоциированных с шизофренией, захватывает множество генов. Исключение составляет делеция NRXN1[28,31], ген, который кодирует в пресинаптических нейронах молекулу клеточной адгезии neurexin1. Чтобы вывести биологический механизм (механизмы), через который мультигенные CNV способствуют развитию болезни, исследователи стремились определить, обогащены ли гены, на которые повлияли связанные с шизофренией вариации среди функционально связанных наборов генов. Это часто называют анализом каналов воздействия. Исследования, в которых использовался этот подход имели удивительно закономерные результаты. Вариации, имеющие отношение к шизофрении, обогащены снаптическими генами[30,32-36], особенно те, которые кодируют компоненты N-метил-D-аспартатного рецептора и регулируемые нейрональной активностью цитоскелетассоциированные белковые комплексы, играющие роль в глутаматергической передаче и синаптической пластичности[30,34,36]. Недавнее исследование с большой выборкой показало, что в исследуемой группе CNV также обогащены генами, участвующими в ГАМК-эргической нейротрансмиссии[36].

Наконец, недавнее крупномасштабное исследование, в котором использовались подходы секвенирования нового поколения, главным образом, секвенирование экзома, показало, что редкие вариации генетического кода, включая многие из вовлеченных в исследования CNV, которые изменяют последовательность ДНК на один или несколько нуклеотидов, обогащены в определенных генных участках, отвечающих за синаптическую функцию[37-39], и эти ультраредкие, искажающие геном и, предположительно, поражающие белковые молекулы вариации значимо чаще встречаются в группе пациентов с шизофренией, чем в контрольной группе[39]. Наконец, редкие вариации кода, приводящие к мутации, связанной с потерей белком его функции в гене, кодирующем гистоновуюметилтрансферазу, SETD1A оказались ассоциированными с шизофренией[40]. Это первый ген, имеющий отношение к шизофрении и выделенный посредством секвенированияэкзомана скорректированных по поправке Бонферрони полногеномных уровнях, при объединении с предыдущими доказательствами насчет распространенных вариаций генов[41], указывает на то, что реконструкця хроматина, а именно метилирование гистона H3K4, является важным патогенетическим механизмом шизофрении.

СРАВНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ШИЗОФРЕНИИ И ДРУГИХ НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вариация числа копий генов

Главный стимул для построения модели континуума и гипотезы градиента возник из наблюдения, что определенные редкие CNV, которые тесно связаны с шизофренией, также связаны с диапазоном других нейроонтогенетических нарушений, таких как РАС, СДВГ и УО[31,42,43].

Несмотря на то, что до настоящего времени не было проведено никаких объективных общепопуляционных исследований, очевидно, что тяжесть последствий нейроонтогенетических нарушений, связанных с CNV, при РАС, СДВГ, шизофрении и УО очень вариабельна, начиная с легкого когнитивного нарушения у одних пациентов[44,45] вплоть до умственной отсталости – у других[42,46]. Более того, факты говорят, что это отражает истинную плейотропию, а не гетерогенность, следующую из мультигенетической природы большей части CNV[47].

Основания для гипотезы нейроонтогенетического градиента возникли из нескольких наблюдений. Во-первых, исследование Girirajanet al[48] продемонстрировала позитивную корреляцию у детей между бременем большого числа CNV и тяжестью нейроонтогенетических расстройств детского возраста, более выраженную при УО, чем при РАС, более выраженную при РАС с сопутствующей умственной отсталостью, чем без нее. Во-вторых, Kirovetal[46] выявили, что бремя большого количества редких CNV, участвующих в нейроонтогенетических нарушениях больше выражено при расстройствах с задержкой в развитии, аутизме или врожденных аномалиях, чем при шизофрении. Пенетрация большинства вариаций была выше при ранних онтогенетических расстройствах, чем при шизофрении; и что важно, это касалось не только вариаций, строго индентифицируемых при расстройствах детского возраста, но также и вариаций, идентифицированных в дебюте шизофрении, что минимизирует систематическую оценку ошибки.

Кроме того, при исследовании пациентов с РАС, УО и врожденными нейроонтогенетическими нарушениями направленных в генетические клиники для хромосомного микроматричного анализа, выделили девяносто локусов, обогащенных CNV при вышеописанных расстройствах, хотя и не все из них однозначно имеют отношение к их развитию. Подчеркивая совпадения между этими нарушениями и шизофренией, каждая связанная с шизофренией вариация находится в этом наборе из девяноста локусов, обусловливающих нейроонтогенетические нарушения. Более того, в недавнем исследовании более чем 20000 случаев шизофрении, даже после исключения известных локусов шизофрении, CNV, связанные с интеллектуальной инвалидностью, массово наблюдались у больных шизофренией[49], что свидетельствует о том, что большое количество дополнительных связанных с интеллектуальными нарушениями вариаций также представляют риск для шизофрении, но при более низкой пенетрантности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что крупные CNV в меньшей степени связаны с биполярным расстройством, чем с шизофренией[50] и, когда были произведены прямые сравнения, действительно оказалось, что большие редкие CNV, были значительно менее распространены при биполярном расстройстве, чем при шизофрении[51-54]. Эти результаты не исключают CNV в определенных локусах предрасположенности к биполярному расстройству[53]: действительно, есть достоверные данные, что дупликация 16p11.2, ассоциированная с шизофренией, так же ассоции-

рована и с БАР[53]. Вместе с тем, сейчас ясно, что относительно большая CNV, способствует развитию нейроонтогенетических расстройств детского возраста и когнитивных нарушений среди неклинических популяций, при этом обеспечивают меньшую предрасположенность к БАР, чем к шизофрении. При БАР имеют место более высоский уровень когнитивного функционирования и менее стойкие нарушения, что подтверждает точку зрения, что это расстройство находится между шизофренией и нормой согласно нейроонтогенетическому градиенту (см. рис.1).

Гипотеза нейроонтогенетического градиента прогнозирует, что в когорте биполярного расстройства случаи заболевания с когнитивными нарушениями или более ранним началом более выраженно бы демонстрировали бремя больших CNV. В поддержку этого утверждения уже есть некоторые доказательства, хоть и недостаточно точные[55,56].

Нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, ассоциированы со снижением фертильности[57]. Мутации de novo, которые обусловливают очень высокий риск этих расстройств должны редко встречаться в населении благодаря отрицательному отбору, и частота встречаемости этой мутации среди населения должна отражать отношение давления отбора к темпу гомогенотизации новой мутации. Эта предполагаемая зависимость между давлением отбора и мутацией de novo недавно была эмпирически доказана для CNV, связанных с нейроонтогенетическими расстройствами[46]. Если предполагать, что нейроонтогенетическое нарушение – мощный фактор потери фертильности, то роль de novo мутаций по отношению к нарушениям должна коррелировать с позицией этого нарушения на нейроонтогенетическом градиенте. К сожалению, сложно провести сравнительный анализ между мутациями de novo и этими диагнозами в силу отсутствия прямых тестов на основе идентичных множеств, сокращений размера мутаций и эпидемиологически установленных образцах, полностью представляющих каждый из диагнозов. Тем не менее, имеющиеся по сей деть результаты исследований во многом соответствуют прогнозам гипотезы нейроонтогенетического градиента. Например, сообщалось58 о частоте больших(>100kb) мутаций de novo при БАР (2,2%), которая соответствовала промежуточному положению между шизофренией (4,3%) и нормой (1,5%). В недавнем исследовании59 была выявлена частота мутаций denovo 5,2% у пациентов с аутизмом и 1,6% в контрольной группе. Наконец, недавнее большое исследование выявило частоту 11,5% мутаций de novo у пациентов с УО[60].

Редкие вариации генов

Судя по всему, специфические мутации, обусловливающие высокий риск нейроонтогенетических нарушений весьма редки, поэтому необходимы большие выборки в исследованиях по типу "случай–контроль". Однако, как в случае с CNV, у пациентов с нейроонтогенетическими расстройствами редкие вариации генов, вероятно, будут обогащены мутациями denovo.

Бремя мутаций оказалось более функционально «вредным», значительно связанным с потерей белком его функции в гене, чем предполагалось, и миссенс-мутация de novo, которая, согласно алгоритмам, также потенциально вредна, что явно прослеживается при УО и РАС[40,59,61]. Бремя de novo при шизофрении намного менее выражено, но тем не менее, ясно присутствует в виде мутаций "с потерей функции"[40], особенно в генах, ограниченных естественным отбором, в которых потеря функции является наиболее пагубной[62]. При сравнении относительного обогащения вариаций мутациями de novo, получается следующая последовательность (от наиболее обогащенных): УО, РАС, шизофрения[37,40,61,61], что согласуется с прогнозами нейроонтогенетического градиента.

Более того, есть доказательства, что пациенты с шизофренией, имеющие когнитивные нарушения имеют более обогащенные редкими вредными CNV, хоть эта разница и не столь выражена в общей когорте больных шизофренией[62]. Также, среди пациентов с шизофренией, которые не имеют когнитивных нарушений, частота мутаций denovo с утратой функции выше у тех пациентов, которые имеют бОльшие трудности в обучении[37]. Эти результаты сопоставляются с результатами исследования РАС, где бремя мутаций denovo позитивно коррелирует со степенью когнитивных нарушений[63].

Мы также можем исследовать, вовлечены ли те же самые гены или наборы функционально связанных генов во все нейроонтогенетические расстройства, т.к. это похоже на правду. Гены, затронутые мутациями denovo с утратой функции, обнаруженные при шизофрении, в той же степени мутации присутствуют и при РАС, и при УО[37]. Гены и точковые мутации в большей степени консервативны при УО, затем при РАС, и в меньшей степени – при шизофрении. Когда были найдены мутации в высоко ограниченных генах, подобные паттерны были замечены при шизофрении, РАС и УО62. Еще более примечательно, что та же мутация с утратой функции в гене SETD1A, обусловливающая высокий риск шизофрении, также отвечает и за риск тяжелой УО и задержки в развитии[40].

Наконец, есть данные о том, что бремя редких вариаций генов, обнаруженное при шизофрении, аутизме и УО сконцентрировала в функционально связанных наборах генов, в частности тех, которые отвечают за синаптическую функцию и перестройку гистонов[37,62,64,65]. Эти результаты указывают на то, что по крайней мере, часть риска шизофрении, обусловленная мутациями редких вариантов генов, одинакова и для других нейроонтогенетических заболеваний, и связана с нарушением синаптического развития и функции. Они также согласуются с моделью нейроонтогенетического градиента, согласно которому бремя мутаций наиболее выражено при УО, затем при РАС и затем при шизофрении.

Данных о секвенирования экзома при БАР на сегодняшний день мало. В одном небольшом исследовании было выявлено, что избыток вариантов мутаций de novo с утратой функции и изменением функции белка, ассоциирован с ранним началом заболевания66, в другом исследовании было выявлено, что эти мутации находились в генах, прежде выявленных при аутизме и шизофрении[67], что согласуется с положением дел, отраженным в исследованиях о шизофрении, УО и РАС.

Распространенные вариации генов

Данные, полученные в ходе GWAS о том, что генетический риск психических заболеваний формируется из одних и тех же аллелей высоко достоверны. Впервые это было выявлено международной организацией ISC, которая использовала метод полногеномного расчета риска. Были найдены и достоверные данные о генетическом перекресте между шизофренией и БАР. Секвенирование показало, что распространенные аллели, формирующие риск шизофрении, так же формируют риск и БДР, в меньшей степени РАС, СДВГ, нервной анорексии и ОКР[47,68].

Стоит заметить, что при GWAS-исследованиях этих нарушений были использованы относительно маленькие выборки, по сравнению с шизофренией, поэтому примерные оценки общего риска этих расстройств могут сильно измениться при использовании большей выборки в исследовании[69].

Есть данные, полученных в ходе GWAS шизофрении, свидетельствующие о том, что на уровне отдельных локусов, гены, вовлеченные в обогащенные несинонимичными мутациями denovo, сходны таковым при РАС и УО, что

указывает на общие биологические механизмы нарушений, вызванные распространёнными и редкими вариациями генов[23]. Также возникают данные о том, что при РАС и УО некоторые гены и генные пути, имеющие отношения к распространенным вариациям, идут внахлест с редкими вариациями генов[70].

Частичное схождение редких и распространенных вариаций подкреплено наблюдениями о том, что носители патологических CNV, которые заболевают шизофренией, имеют больший груз распространенных вариаций риска, чем те, кто не заболевает, исходя из этого, результат редких вариаций генов в некоторой степени определен дополнением распространенных аллелей, имеющихся у носителя и поддержанием модели предрасположенности к шизофрении.

В ряде исследований был использован подход полигеномного расчета риска или подобные ему для демонстрации перекреста между шизофренией и другими исходами нейроонтогенеза в общей наследственной изменчивости популяции, и было выявлено что аллели, повышающие риск шизофрении, также отвечали за риск когнитивного снижения и десоциализации, характерные для РАС[72-74]. Несмотря на то, что перекрест небольшой и не тривиальный (генетические корреляции между 0,18 и 0,37), но он играет роль в участии аллелей, увеличивающих риск шизофрении в более широком наборе онтогенетических характеристик.

ПЛЕЙОТРОПИЯ, ПСИХОПАТОЛОГИЯ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Мы рассмотрели большое число недавних данных недавних геномных исследований об общих генетических рисках нейроонтогенетических расстройств детского возраста и психических расстройств взрослого возраста. Но позволяют ли эти находки установить более точную взаимосвязь между общими рисками и результирующей переменной? Плейотропия – понятие, выражающее способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков[47]. Считается, что генетическая плейотропия возникает тогда, когда измененная функция одного гена влияет на многие признаки, тогда как аллельная плейотропия возникает тогда, когда на признаки влияют одни и те же вариации генов. Также нужно отметить, что «ложная» плейотропия возникает, когда один и тот же продукт задействован в различных метаболических путях из-за неточности в картировании генов, но также она может являться результатом неудачного дизайна исследования, случайных связей или статистической ошибки[47].

Данные об участии плейотропии в формировании психических расстройств обсуждаются повсеместно[47]. Предполагается, что в большинстве случаев плейотропия наблюдается между разными психиатрическими нозологиями и расстройствами, и когнитивные нарушения – скорее проявление истинной плейотропии, чем ложной[47]. Данные из исследований редких вариаций (CNV, редкие вариации кодирования) идут в разрез с представлением, что результаты исследования представляют собой опосредованную (ложную) плейотропию, при которой аллель влияет на две черты, но ее воздействие одной вторичны по сравнению с воздействием на другой[47]. Другими словами, результаты исследования предполагают, что УО, РАС, СДВГ и шизофрения являют собой разные проявления патогенетически одной мутации. Более того, риск психических расстройств не опосредован когнитивными нарушениями, когнитивные нарушения сами по себе являются еще одним плейотропическим проявлением того же генетического риска[47].

Однако концепция плейотропии требует, чтобы фенотип был связан непосредственно с определенным геном или мутацией, что усложняет ее экстраполяцию в область психических расстройств по ряду причин. Во-первых, потому что психические нарушения крайне полигеномны, и связь между аллелями генетического риска и конкретными фенотипическими признаками сложна и комбинаторна. Очевидный пример: бремя распространенных аллелей генетического риска может влиять на психические проявления у носителей CNV[71]. Во-вторых, не смотря на то, что мы используем нозологические категории, границы между расстройствами не столь четкие, а частота их коморбидности высока.

Несмотря на то, что необходимо продолжать работать в этом направлении, сложив все элементы паззла, можно прийти к заключению: то, что мы воспринимаем как плейотропические проявления конкретной мутации, например CNV, является проявлением совокупного влияния полигеномного и средового фона на множество фенотипических признаков, характеризующих разнообразие функций мозга[47]. В связи с этим, совместное проявление психиатрических, когнитивных и моторных признаков обусловлено их общими этиопатогенетическими механизмами, но сочетание этих проявлений индивидуально и является проявлением специфических для данного индивида генетического комплемента и средовых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ

Результаты геномных исследований, в том числе исследования участия редких CNV в формировании риска шизофрении показали, что те же CNV имеют отношения к риску УО, РАС и СДВГ. Кроме этого, появляются данные о том, что редкие CNV также формируют риск развития шизофрении и о том, что одни и те же «вредные» генетические вариации, вызванные перекрестом между генами выявлены и при шизофрении, и при РАС и УО.

Наиболее обогащен большими, редкими CNV геном УО, затем РАС и затем БАР. Также имеются доказательства того, что наиболее выражено обогащение «вредными» редкими вариациями при УО, затем при РАС, затем при шизофрении, и незначительно выражено при СДВГ и БАР.

Степень обогащения "вредными" вариациями редких мутаций коррелирует со степенью когнитивных нарушений, как в пределах, так и за пределами диагностических групп, но патогенные CNV и редкие вариации кода были обнаружены при РАС и шизофрении даже в случаях без когнитивных нарушений, более того патогенные CNV присутствуют у и индивидов с легкими когнитивными нарушениями, не имеющих психиатрического диагноза.

Также есть доказательства того, что шизофрения и другие нейроонтогенетические расстройства имеют общие аллели генетического риска; и доказательства того, что редкие вариации вызывают перекрест между генами и генными путями. Действительно, факт того, что независимо от конкретного диагноза, редкие мутации de novo и редкие "вредные" вариации генов влияют на одни и те же процессы (синаптическую пластичность, модификацию хроматина белка FMRP (fragile X mental etardation protein) говорит о том, что разные мутации влияют на одни и те же патогенетические механизмы у всех расстройств.

Эти результаты не только выступают в поддержку мнения, что шизофрения – расстройство, истоками уходящее в нарушения развития мозга, но и так же говорят о том, что шизофрения разделяет генетические риски и патогенетические механизмы с нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста (УО, РАС, СДВГ). Результаты подтверждают мнение о том, что все эти расстройства расположены по градиенту тяжести, в зависимости от некоторых количественных и качественных отличий.

Эта концепция привносит большой вклад в понимание нозологии, клиническую практику и научные исследования. Нам следует расширить границы нейроонтогенетиче-

ских расстройств, включив в них психозы. В дальнейшем необходимо установить, в какой степени можно отнести БАР и СДВГ к нейроонтогенетическим расстройствам, таким как дислексия и диспраксия, не освещенным в этой статье. Также существуют геномные доказательства нейроонтогенетической природы ряда расстройств, считающихся расстройствами взрослого возраста, которые ассоциированы с плейотропическим воздействием на когнитивные нарушения. Плейотропическая природа взаимоотношений между психопатологией и когнитивными функциями позволяет предположить, что тяжесть когнитивных нарушений у людей с психическими расстройствами разнородна, и эта связь иногда может прослеживаться лишь при анализе когнитивных функций родителей пациента[12,75].

По мере углубления исследований, нейроонтогенетический континуум подчеркивает важность новых и гибких подходов к стратификации пациентов[8,76].

Во-первых, подразумевается, что эти подходы должны быть не категориальными, а мультидименсиональными, затрагивающими различные домены мозговых функций.

Во-вторых, этиологические и механистические исследования не должны ограничиваться возрастными категориями. В частности, необходим более плотный контакт между специалистами, занимающимися ранними нейроонтогенетическими заболеваниями и заболеваниями более позднего возраста, такими как шизофрения и БАР.

В-третьих, плейотропическое воздействие генетических факторов риска имеет точки приложения к механистическим исследованиям, использующим эндофенотипы животных или людей: исследователи должны быть осторожными, пытаясь выявить причинно-следственные связи, которые усредняют воздействие генетического риска на клинические фенотипы[8,47].

В-четвертых, ряд результатов генетических мутаций, таких, как CNV и некоторые редкие вариации генетического кода, предполагает, что мозг, выявляя некоторые защитные мутации, в некоторой степени в состоянии компенсировать разрушительные действия других мутаций[30,77], и дает понимание, что биологические процессы управляемы. Фокус на том, какие факторы влияют на результат у определенных носителей мутаций, может быть плодотворной областью для дальнейших исследований[71].

Действительно, возможно, что часть распространенных вариаций генов при шизофрении, выявленная посредством полигеномного анализа рисков и другими подобными способами, имеет отношение к механизмам, смягчающим последствия нейроонтогенетическиъ нарушений, вызванных "вредными" мутациями или средовыми воздействиями на ранних этапах.

Наконец, результаты исследования, рассмотренные выше, имеют почву для оценки потенциальной роли психосоциальных факторов риска развития шизофрении[9]. Есть вероятность, что наличие нейроонтогенетического нарушения увеличивает предрасположенность к этим факторам риска. С другой стороны, вероятно, что существует некоторая этиологическая гетерогенность, и совместное влияние нейроонтогенетических и психосоциальных факторов может привести к сходным результатам. Однако также возможно, что ассоциации с психосоциальными факторами риска, являются не истинной этиологией, а сочетанием плейотропии или измененной этиологии, поэтому прежде, чем делать выводы, следует дождаться исследований, в которых эти вероятности будут определены[9].

В практической медицине также следует учитывать нейроонтогенетический континуум. Необходимо учитывать высокую вероятность коморбидности, акцентировать внимание на онтогенезе и мультидоменной оценке (психопатологичейской, когнитивной, сенсомоторной). Клиницисты должны использовать подход, учитывающий развитие пациента в течение всей жизни, убедившись в результативном взрослении и каждое изменения в период развития должно быть просчитано и ожидаемо. Структуры, занимающиеся изучением и лечением нейроонтогенеенических расстройств детского возраста и расстройствами более позднего возраста должны общаться на одном языке, иметь одни и те же классификации и методы оценок.

Первое время будет сложно учесть нейроонтогенетические механизмы и терапевтические подходы, поэтому, вероятно, следует фокусироваться на симптоматической коррекции отдельных доменов (психопатологического, когнитивного, сенсомоторного), воздействующих на пациентов. В долгосрочной перспективе недавние геномные находки предлагают множество возможностей механистических исследований[78]. Более того, из исследований в области геномики становится ясно, что биологические механизмы контролируемы, и что высокая степень плейотропии предполагает, что терапевтические подходы могут быть успешными в текущих диагностических границах.

Благодарности:

Эта работа проспонсирована Медицинским научно-исследовательским советом (Medical Research Council centre) по грантам MR/L010305/ 1 и G0800509.

Библиография

1. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44:660-9.
2. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? BMJ (Clin Res Ed) 1988;296:63.
3. Weinberger DR, Levitt P. Neurodevelopmental origins of schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (eds). Schizophrenia, 3rd ed. Oxford: WileyBlackwell, 2011:393-412.
4. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A et al. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Br J Psychiatry 2011;198:173-5.
5. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Geneenvironment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. J Child Psychol Psychiatry 2006; 47:226-61. World Psychiatry 16:3 – October 2017 233
6. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – Going, going... but still not gone. Br J Psychiatry 2010;196:92-5.
7. Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. Genome Med 2014;6:29.
8. Owen MJ. New approaches to psychiatric diagnostic classification. Neuron 2014;84:564-71.
9. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet 2016;388:86-97.
10. Lilienfeld AM, Pasamanick B, Rogers M. Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Publ Health Nations Health 1955;45:637-43.
11. Capute AJ, Palmer FB. A pediatric overview of the spectrum of developmental disabilities. J Dev BehavPediatr1980;1:66-9.
12. Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD et al. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. Lancet Neurol2013;12:406-14.
13. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of € schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a populationbased study. Lancet 2009;373:234-9.
14. Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A et al. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1099-103.
15. Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. Schizophr Res 2015;168:197-203.
16. Chou I-J, Kuo C-F, Huang Y-S et al. Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. Schizophr Bull 2016;460:744-7.
17. Thapar A, Cooper M, Eyre O et al. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 2013; 54:3-16.
18. Mandy W, Lai M-C. Annual research review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:271-92.

19. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. Arch Gen Psychiatry 2012;69:610-7.
20. Abel KM, Wicks S, Susser ES et al. Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? Arch Gen Psychiatry 2010;67:923-30.
21. Mathewson KJ, Chow CHT, Dobson K et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: a systematic review and meta-analysis. Psychol Bull 2017;143:347-83.
22. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. Nat Rev Genet 2012; 13:537-51.
23. Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 2014;511:421-7.
24. Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature 2009;10: 8192-2.
25. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. Nat Genet 2013;45:1150-9.
26. Loh P-R, Bhatia G, Gusev A et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. Nat Genet 2015;47:1385-92.
27. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. Cell 2012;148:1223-41.
28. Rees E, Walters JTR, Georgieva L et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. Br J Psychiatry 2014;204:108-14.
29. Rees E, Walters JTR, Chambert KD et al. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. Hum Mol Genet 2014;23:1669-76.
30. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. Nat Genet 2016;49:27-35.
31. Kirov G, Gumus D, Chen W et al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. Hum Mol Genet 2008;17:458-65.
32. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental path-ways in schizophrenia. Science 2008;320:539-43.
33. Glessner JT, Reilly MP, Kim CE et al. Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. Proc Natl AcadSci USA 2010; 107:10584-9.
34. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. Mol Psychiatry 2012;17:142-53.
35. Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G et al. Copy number variation in schizophrenia in Sweden. Mol Psychiatry 2014;19:762-73.
36. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. Neuron 2015;86:1203-14.
37. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. Nature 2014;506:179-84.
38. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. Nature 2014;506:185-90.
39. Genovese G, Fromer M, Stahl EA et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. Nat Neurosci2016;19:1433-41.
40. Singh T, Kurki MI, Curtis D et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. Nat Neurosci2016;19:571-7.
41. O'Dushlaine C, Rossin L, Lee PH et al. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nat Neurosci2015;18:199-209.
42. Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. Trends Genet 2009;25:528-35.
43. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. Lancet 2010;376:1401-8.
44. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. Nature 2013;505: 361-6.
45. Kendall KM, Rees E, Escott-Price V et al. Cognitive performance among carriers of pathogenic copy number variants: analysis of 152,000 UK biobank subjects. Biol Psychiatry 2017;82:103-10.
46. Kirov G, Rees E, Walters JTR et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. Biol Psychiatry 2014;75: 378-85.
47. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. Nat Med 2016;22:1214-9.
48. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. PLoS Genet 2011;7:e1002334.
49. Rees E, Kendall K, Pardinas AF et al. Analysis of intellectual disability copy ~ number variants for association with schizophrenia. JAMA Psychiatry 2016;73:963-9.
50. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet 2013;381:1654-62.
51. Grozeva D. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2010;67: 318-27.
52. Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. Mol Psychiatry 2012;17:880-6.
53. Green EK, Rees E, Walters JTR et al. Copy number variation in bipolar disorder. Mol Psychiatry 2016;21:89-93.
54. Grozeva D, Kirov G, Conrad DF et al. Reduced burden of very large and rare CNVs in bipolar affective disorder. Bipolar Disord2013;15:893-8.
55. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. Mol Psychiatry 2012;17:421-32.
56. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. Neuron 2011;72:951-63.
57. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. JAMA Psychiatry 2013;70:22-30.
58. Georgieva L, Rees E, Moran JL et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. Hum Mol Genet 2014;23:6677-83.
59. Sanders SJ, He X, Willsey AJ et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. Neuron 2015;87:1215- 33. 234 World Psychiatry 16:3 – October 2017
60. Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BWM et al. Clinical signifi- cance of de novo and inherited copy-number variation. Hum Mutat 2013; 34:1679-87.
61. McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature 2017;542:433-8.
62. Singh T, Walters JTR, Johnstone M et al. Rare schizophrenia risk variants are enriched in genes shared with neurodevelopmental disorders. bioRxiv 2016:69344.
63. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. Nat Genet 2016;48:552-5.
64. Rauch A, Wieczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. Lancet 2012;380:1674-82.
65. De Rubeis S, He X, Goldberg AP et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature 2014;515:209-15.
66. Kataoka M, Matoba N, Sawada T et al. Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. Mol Psychiatry 2016;21:885-93.
67. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS et al. Exome sequencing of familial bipolar disorder. JAMA Psychiatry 2016;73:590-7.
68. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. bioRxiv 2016:48991.
69. O'Donovan MC. What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. World Psychiatry 2015;14:291-3.
70. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and maintained by background selection. bioRxiv 2016:68593.
71. Tansey KE, Rees E, Linden DE et al. Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. Mol Psychiatry 2016;21:1085-9.
72. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. Schizophr Bull 2016;42:832-42.

73. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. Lancet Psychiatry 2017;4:57-62.
74. St Pourcain B, Robinson EB, Anttila V et al. ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with populationbased social communication difficulties. Mol Psychiatry (in press).
75. D'Angelo D, Lebon S, Chen Q et al. Defining the effect of the 16p11.2 duplication on cognition, behavior, and medical comorbidities. JAMA Psychiatry 2016;73:20-30.
76. Owen MJ, Doherty JL. What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? World Psychiatry 2016; 15:23-5.
77. Rees E, Kirov G, Sanders A et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. Mol Psychiatry 2014;19:37-40.
78. McCarroll SA, Hyman SE, Han Y et al. Progress in the genetics of polygenic brain disorders: significant new challenges for neurobiology. Neuron 2013; 80:578-87.

DOI:10.1002/wps.20440

Стадирование биполярного расстройства: от теоретичсеких основ к применению в клинике

Michael Berk[1,2,3,4,5], Robert Post[6], Aswin Ratheesh[3,4], Emma Gliddon[1], Ajeet Singh[1], Eduard Vieta[7], Andre F. Carvalho[8,9], Melanie M. Ashton[1], Lesley Berk[1,2], Susan M. Cotton[3,4], Patrick D. McGorry[3,4], Brisa S. Fernandes[1], Lakshmi N. Yatham[10], Seetal Dodd[1,2,3]

[1]IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Deakin University, [2]Department of Psychiatry, University of Melbourne, [3]Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, [4]Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, [5]Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, [6]Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, [7]Bipolar Disorders Program, Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, [8]Translational Psychiatry Research Group and Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, [9]Institute for Clinical Research and Education in Medicine, [10]Department of Psychiatry, University of British Columbia.

Перевод: Дорофейкова М. В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Стадирование заболеваний широко используется в некоторых медицинских дисциплинах с целью прогноза течения и оптимизации лечения. Внедрение этой модели в психиатрии в целом и в изучении биполярного аффективного расстройства, в частности, основывается на постулате, что психопатологические проявления возникают по заведомому стереотипу развития: от риска или латентной стадии, через продром, субклинические проявления болезни с последующей манифестацией и рецидивированием с возможностью выздоровления либо прогрессированию вплоть до неблагоприятного исхода. Польза и обоснованность стадийного моделирования биполярного расстройства заключается в осознании клинического исхода, эффективности терапии и нейробиологических основ болезни. Это важно в аспекте дифференциального подхода к фармакологическому или психосоциальному вмешательству в зависимости от конкретного этапа заболевания. Механически модель стадирования подразумевает формирование злокачественного течения с неблагоприятным исходом вследствие нейрорегрессии после недостаточно эффективно вылеченной активной стадии болезни. Биологические элементы, которые, как считается, действуют при биполярном расстройстве, включают генетический диатез, физические и психические травмы, эпигенетические изменения, нарушенный нейрогенез и апоптоз, дисфункции митохондрий, воспаление и окислительный стресс. Многие доступные препараты,такие как литий, оказывают влияние на эти мишени. Таким образом, модель стадирования предполагает целесообразность разграничения этапов болезни и выбор таких терапевтических стратегий, которые не только снизят выраженность симптоматики, но и будут препятствовать нейрональному прогрессированию болезни. Предложены дискретные профилактические меры для лиц группы высокого риска БАР, стратегии раннего вмешательства на продромальной стадии и в период манифестации, паллиативные методы для пациентов с хроническим заболеванием и на отдаленных этапах болезни. Быстрое и адекватное начало терапии может исключать или ослаблять когнитивные и структурные изменения, наблюдаемые на более поздних стадиях биполярного расстройства. Цели настоящей статьи a) обзор текущего уровня доказательств, подтверждающий описательную постановку синдромальной картины биполярного расстройства; b) предварительная проверка выдвигаемой гипотезы; (c) предложение рекомендаций относительно направления дальнейших исследований; и d) рассмотрение потенциальной возможности трансдиагностического подхода к БАР.

Ключевыеслова: биполярное расстройство, клиническое стадирование, раннее вмешательство, нейропрогрессия, нейропротекция, когнитивная дисфункция, биологические маркеры, исход лечения, литий, трансидиагностический подход

(WorldPsychiatry 2017;16(3):236-244)

Модели клинического стадирования широко используются в медицине, особенно в онкологии и кардиологии, где они являются основными детерминантами прогноза и выбора лечения. Оправданность стадирования в этих областях поддерживается четкими биомаркерами стадий заболеваний. Например, при раке применяется модель стадирования «опухоль, лимфатический узел, метастаз» (TNM) – с тремя легкими для использования и объективными доменами.

В отличие от этого, психиатрия, не располагающая объективными маркерами, не смогла эмпирически определить критические для разделения этапов компоненты. В области психиатрии постепенно начали использовать модели стадирования в качестве шаблона для обозначения последовательности «уязвимость, состояния высокого риска, продромальный период, начало, прогрессирование и терминальная хроническая стадия» и стали связывать их с исходами и выбором конкретной терапии.

Количество данных, посвященных стадированию БАР и других психических заболеваний, неуклонно растёт[1,2], что позволяет более пристально изучить доказательства, подтверждающие или опровергающие теоретические основы вопроса, и уточнить применимость стадирования по отношению к таргетным, индивидуализированным доменам диагностики, прогноза и терапии.

Крепелин первым предложил стадирование в психиатрии[3]; его подробные наблюдения за ходом психических расстройств позволили предполагать, что это может быть полезным инструментом диагностики. В то же время, его сложный и в основном тактический метод дифференциальной диагностики раннего слабоумия и маниакально-депрессивного психоза оказался чрезмерным упрощением, стадии не рассматривались с точки зрения терапии или форм болезни.

Век спустя Fava и Kellner[4], рассматривая аффективные и тревожные расстройства, назвали стадирование «пренебрегаемым измерением психиатрической классификации», предвещая текущие события. Стадирование психических расстройств была формализовано McGorry и соавторами[5], которые стремились выйти за рамки диагностического бункера для разработки, широко используемой трансдиагностической модели. Модели стадирования впоследствии были адаптированы для применения при БАР[6,7,8,9], депрессии[10,11], пищевых расстройствах[12] и тревожных расстройствах, таких как агорафобия[13], при которых они имеют одинаковые с оригинальными моделями ключевые элементы[14].

Необходимо подчеркнуть, что ранние стадии большинства из этих синдромов являются неспецифичными и перекрываются, что говорит в пользу применения трансдиагностических моделей стадирования[15]. Модели, ориентированные на традиционные диагностические категории, в основном используются для описания синдромальных закономерностей, возникающих после первого порогового эпизода.

Ведутся обсуждения о том, являются ли трансдиагностические или специфичные для расстройств модели стадирования более подходящими для психических заболеваний. Относительная концентрация специфических диагнозов в некоторых семейных анамнезах и различия в ходе и результатах лечения разных расстройств поддерживают последний подход, в то время как отсутствие специфики генетических находок и биомаркеров, обширная коморбидность между расстройствами, сходство в эффективном лечении и сходство симптомов между несколькими расстройствами обеспечивают поддержку первого подхода[16].

В целом, трансдиагностические модели стадирования, возможно, более оптимальны для исследования состояний высокого риска и продромальных стадий как «ствол», в то время как специфичные для расстройств модели могут помогать пониманию более поздних синдромальных «ветвей». Как полагают сейчас, отдельные психические расстройства могут не оказаться дискретными состояниями, если и когда их патофизиология окажется идентифицированной, а могут быть лишь синдромальными паттернами. Более того, связи между синдромальными фенотипами и их нейробиологическими основами пока что незначительны[17].

МОДЕЛИ

Клиническое стадирование описывает, где проявления симптоматики индивидуума может быть помещена на временном спектре прогрессирования расстройства. Модели стадирования в психиатрии в большинстве случаев переняли принятые в медицине числовые системы, которые предполагают начало с этапа 0 (определяется как стадия высокого риска, или латентный этап), далее следуют 1 этап (продром), 2 этап – первый эпизод, 3 этап одиночного повторного приступа или множественных рецидивов и 4 стадия – хронического заболевания – в конце[5].

Эта модель отражает совокупный курс и эволюцию БАР (см. рисунок 1). Тем не менее, некоторые люди могут иметь более тяжелое течение заболевания с самого начала, в то время как другие могут иметь эпизодический характер болезни с полным восстановлением между эпизодами. Модель линейной ступенчатой прогрессии через последовательные фазы может быть неприменима к течению болезни у всех пациентов.

Более того, подходы с точки зрения развития, изучающие неоднородность эволюции БАР среди молодежи из группы высокого семейного риска, свидетельствуют о наличии иных фаз в продроме. Нарушения сна, тревога, психотические симптомы, депрессия и когнитивные расстройства могут быть признаком «недофаз» до наступления классической или смешанной/психотической мании[18]. Аналогичным образом, выделение этапов на основе функционирования было разработано для уточнения характеристик конечных стадий спектра на основе качества восстановления между эпизодами, сопутствующей патологии и способности самостоятельного проживания[19].

Эти описания клинических стадий БАР по-прежнему нуждаются в операционализации, уточнении точек отсечения и консенсусе по терминологии, и для них будет весьма полезна внешняя валидация с помощью биомаркеров.

В идеале путь стадирования БАР будет повторять тот, что был пройден в отношении рака. Сначала был задокументирован прогресс от генетической и экологической уязвимости (включая двойные удары) и предраковой гистологии до злокачественных новообразований (от небольших, локализованных до больших, более инвазивных), далее до метастазов (от локальных до отдаленных, от одиночных до множественных). Предиктивная валидность была уточнена путем увязки данных описательных стадий развития опухоли с прогнозом и исходом (одно- и пятилетней выживаемостью). Впоследствии была определена дискриминационная валидность в результате анализа этапов в зависимости от эффективности различных методов лечения, а также соответствия количества и последовательностей соматических мутаций (приводящих к репликации клеток и отражающих потерю факторов подавления опухоли) и других биологических показателей.

Достижение многих из вышеупомянутых шагов в области онкологии может быть примером для психиатрии[20]. Оно позволит соотнести описательные этапы с прогнозом и, в конечном счете, с такими переменными, как ожидаемая продолжительность жизни (потеря лет ожидаемой продолжительности жизни). Наилучшая валидизация могла бы произойти в результате увязки этапов с нейробиологическими изменениями и эффективностью (или ее отсутствием) конкретных методов лечения. Поэтому задача заключается в том, чтобы объединить клинически наблюдаемые явления и обозначить их как идентифицируемые этапы, а затем приступить к демонстрации их надежности, валидности и клинической полезности[21].

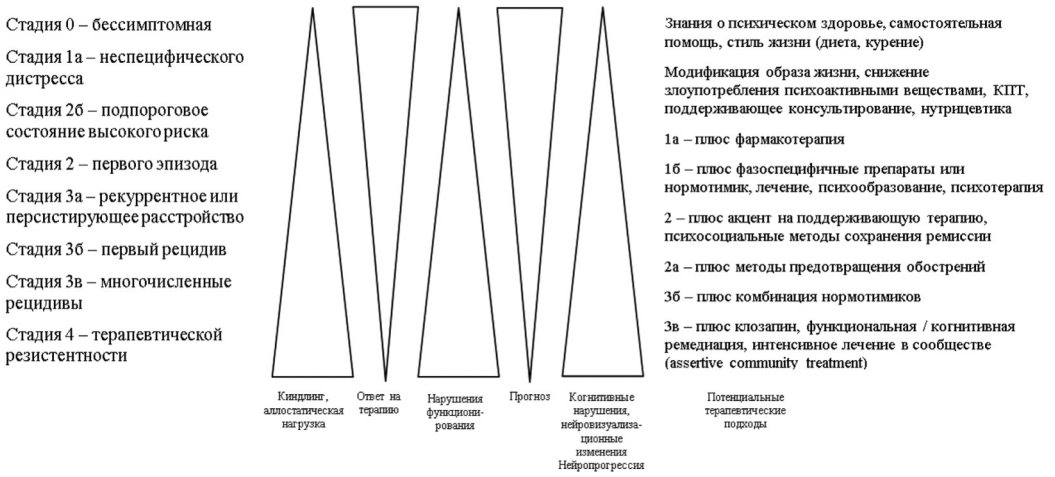

Рисунок 1. Стадирование БАР: КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

Эта модель поддается дальнейшей детализации и дроблению. Например, стадия 0 может содержать более точные характеристики повышенного риска, основанные на генетической или семейной нагрузке; пренатальные факторы, такие как материнская инфекция или воздействие наркотиков; перинатальные факторы, такие как инфекция, травма головы, заброшенность и психосоциальное насилие. По мере того, как изучаются и валидируются гены уязвимости, например, кодирующие подъединицу альфа-1 С потенциалзависимых кальциевых каналов (CACNA1C), они могли бы быть включены в этот этап.

ПРОВЕРЯЕМЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Модель стадирования порождает проверяемую гипотезу о том, что естественная история расстройства протекает во временипоступательно. Если стадирование предполагает применимость в клинике, то оно должно продемонстрировать ту же позезность, что и в других областях медицины, особенно в онкологии и кардиологии (т.е. иметь клиническую ценность). Необходимо идентифицировать виды лечения, которые имеют разную ценность на различных стадиях болезни. К примеру, установлено, что при шизофрении целесообразно использовать клозапин на поздних стадиях, в то время как на ранней и промежуточной для купирования психотических симптомов предпочтительнее атипичные антипсихотики с меньшим количеством побочных эффектов. Трансдиагностические подходы, такие как методы общественного здравоохранения, нутрицевтики, интернет-самопомощь и методы профилактики, могут быть использованы при бессимптомной стадии или при состояниях высокого риска[22].

Модель стадирования БАР предполагает, что методы лечения, применяемые для более ранних стадий, должны иметь более благоприятное соотношение риска и пользы, чем те, которые используются для терапии более поздних этапов. Кроме того, методы лечения, подходящие для четких диагностических категорий, такие как антипсихотические средства и нормотимики, менее оправданы на ранних стадиях болезни, когда психотические симптомы или расстройства настроения не проявляются столь ярко, тем более что их эффективность не была систематически оценена на данных стадиях[23]. Симптомы психологического дистресса могут быть очевидными в начале течения болезни, и предварительные данные свидетельствуют в пользу психотерапевтических вмешательств, таких как семейная психотерапия, предназначенная для детей из группы высокого риска с симптомами депрессии, циклотимией, другими уточненными и неуточненными биполярными и связанных с ними расстройствами[24]. В подобных ситуациях с точки зрения безопасности также более оправдано применениелекарственных препаратовс низким риском нежелательных явлений и предполагаемым нейропротективным действием[25] (см. рисунок 1), но, в конечном итоге, однозначно требуется демонстрация эффективности данных лекарств на этих ранних стадиях[26]. Необходимы дополнительные доказательства, чтобы определить, будет ли прогноз, как сейчас предполагают, более благоприятным при более ранней диагностике и вмешательстве.

ОТ НЕЙРОПРОГРЕССИИ К НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Элементы прогрессирующей невропатологии при БАР, по-видимому, включают эпигенетику, укорочение теломеров, воспаление, окислительный и нитрозативный стресс и дисфункцию митохондрий, которые приводят к снижению уровня нейротрофинов и последующему нарушению нейрогенеза, уменьшению объема нейронов и апоптозу, что в конечном итоге нарушает функционирование и структуру нейронов. Для описания влияния элементов нейробиологии на прогрессирование заболевания и его исход была предложена концепция нейропрогрессии[27,28]. Влияние нейропрогрессии также может каким-то образом помочь пониманию терапевтической резистентности[29].

Социальные, психологические, экологические, поведенческие, биологические и генетические переменные могут быть либо факторами риска, либо оказывать защитное воздействие, которые взаимодействуют сложным и часто непредсказуемым образом, быть посредниками или снижать скорость прогрессирования заболевания. Эти факторы варьируются от человека к человеку в рамках одного расстройства, а также могут различаться с точки зрения их влияния на различных этапах. Некоторые факторы риска могут действовать на всех этапах, а некоторые могут быть специфичными для отдельных стадий. Например, физическое, сексуальное насилие или ранняя социальная депривация могут увеличить риск начальной фазы расстройства, злоупотребление психоактивными веществами может быть вредным на всех этапах, в то время как приверженность терапии и активное участие в ней могут положительно повлиять на снижение риска прогрессирования наболее поздних этапах и улучшитьпрогноз[30].

Теоретически возможно изменение траектории прогрессирования заболевания. Раннее вмешательство с течением времени потенциально способно изменитьраспространенность стадий в данной популяции[5,6]. Стадирование предполагает определение самого раннеговремени потенциального вмешательства на любой стадии болезни для предотвращения прогрессирования заболевания до более поздних стадий расстройства и даже осуществить обратное развитие к более доброкачественным ранним стадиям заболевания. Человек может перейти от стойкого фенотипа 4 стадии к клинически улучшенной и более податливой 3 стадии модели. Стратегии включают в себя первичную профилактику для больных с высоким риском, эффективное вмешательство на стадии продрома (вторичная профилактика) и попытки снизить проявления поздних стадиях прогрессирования заболевания (третичная профилактика)[31] (см. рисунок 1).

Надежда, что соответствующее лечение сможет и предотвратить нейропрогрессию, и оказать нейропротективные эффекты, поддерживается обсервационными исследованиями, которые показывают, что лечение препаратами лития может увеличить объем серого вещества в гиппокампе и коре головного мозга, увеличивает длину теломер, препятствует накоплению некоторых сопутствующих заболеваний и переход вдеменции[32,33,34]. Хотя требуются дальнейшие доказательства, вполне вероятно, что некоторые препараты (такие как атипичные антипсихотики) могут предотвратить эпизоды, но могут или нетвторично предотвратить прогрессирование, в то время как другие, такие как препараты лития, не только предотвращают приступы, но также могут препятствовать нейропрогрессии[35].

Профилактика прогрессирования заболевания (т.е. остановка эпизодов) может отличаться механистически и прогностически от влияния на нейропрогрессию. К примеру, недавнобыло проведено сравнительное исследование препаратов лития и кветиапина в первый год после первого эпизода психотической мании, в котором были получены данные о том, что литий, но не кветиапин, был связан как с уменьшением маниакальных и депрессивных эпизодов, так и с большим протективным эффектом в отношении белого вещества за это время[36]. Данные наблюдательных исследований также показывают, что использование лития по сравнению с другими нормотимиками может быть связано с большим протективным действием в отношении объема таламуса и серого вещества[37].

Следует отметить, что препараты, широко используемые для лечения БАР, включая литий, вальпроаты и некоторые антипсихотики, оказывают влияние на воспаление, окисли-

тельные процессы, нейротрофические факторы, нейрогенез и апоптоз[38]. Однако сейчас исследуется новое поколение препаратов, которые могут более прицельно воздействовать на эти пути, в том числе эритропоэтин, миноциклин, N-ацетилцистеин и противовоспалительные препараты[39]. Препараты, специфически воздействующие на эпигенетические механизмы, могут также стать широко применяемыми лекарствами для БАР, какими они уже стали в области онкологии[40].

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОДЕЛИ СТАДИРОВАНИЯ

Post и соавторы[11] ввели понятия сенситизации и киндлинга (раскачки) для описания прогрессирование БАР. Эта модель включила в себя увеличение первичных патологических факторов и снижение эффективности эндогенных компенсаторных механизмов, связанные с прогрессированием болезни. Раскачка предполагает развитие эпизодов судорог от ранних парциальных до генерализованных припадков, вызванных стимуляцией миндалевидного тела, до спонтанных судорожных припадков. Здесь четко разграничены противосудорожные препараты, специфичные для отдельных стадии, причем отдельные лекарства работают лишь на начальных стадиях развития припадков, средних стадиях спонтанных припадков или при спонтанных припадках поздней стадии.

Концепция аллостатической нагрузки, предложенная McEwen и Stellar[41], была адаптирована к БАР Kapczinski и соавторами[42]. Аллостатическая нагрузка – это накопленные попытки восстановления гомеостаза после его нарушений, вызванных, например, стрессорами и злоупотреблением психоактивными веществами. Компенсаторные проявления адаптации, необходимые для достижения нового баланса, даются организму какой-то ценой. Большее количество стрессоров, эпизоды нарушенного настроения и злоупотребления психоактивными веществами провоцируют дальнейшие дополнительные приспособления, увеличивая аллостатическую нагрузку. Это может привести к потенциальному порочному кругу, который может дополнительно воздействовать на мозговой субстрат, принимающий участие в регуляции настроения и когнитивных функций, и увеличить уязвимость к рецидивирующим эпизодам болезни. В качестве примера, нарушение регуляции выброса кортизола может играть роль как в первичной патологии, так и в аллостатических адаптациях, приводящих к прогрессированию болезни и когнитивны мнарушениям[43]. Дисбактериоз кишки может сыграть роль в воспалительных процессах[44], хотя это недостаточно изучено при БАР[45].

КАКОВА ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА СТАДИРОВАНИЯ?

Данные, свидетельствующие в пользу описательных компонентов стадирования при БАР, первоначально были получены на основе наблюдательных исследований течения и естественного анамнеза заболевания. Крепелин впервые описал то, что с каждым последовательным эпизодом периоды эутимии у страдающих БАР укорачиваются[3]. Его наблюдения были неоднократно подтверждены. Недавние данные, полученные в результате исследования систематического лечения биполярного расстройства (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, STEP-BD) поддерживают мнение об оправданности стадирования, так как количество эпизодов оказалось положительно связано с более тяжелыми проявлениями мании и депрессии, а также более низким функционированием и качеством жизни[46].

Значительные доказательства подтверждают мнение о том, что при психозе а) более эффективно раньше начатое лечение (т.е. после более короткого периода нелеченного психоза); б) непрерывное лечение может быть более эффективным, чем интермиттирующее; в) ответ на антипсихотические препаратыснижается по мере увеличения числа эпизодов лечения.

Сходные доказательства существуют для препаратов лития при БАР:они более эффективны, если использование начато раньше в процессе болезни, ответ на них хуже при наличии многочисленных предыдущих эпизодов. Ряд наблюдательных исследований показал, что эффективность лития снижается при последовательных эпизодах[48,49,50]. Похожая картина, по-видимому, наблюдается с атипичными антипсихотиками при лечении БАР, в том числе оланзапином[51] и карипразином[52]. Ламотриджин является менее эффективным в зависимости от количества предшествующих депрессивных эпизодов, как и терапия в целом[53].

Кросс-секционные исследования различий в паттернах назначения лекарств показали, что монотерапия распространена на первом этапе, комбинация двух препаратов – на втором, тогда как более поздние стадии характеризуются полипрагмазией, а также обратной зависимостью социальной и профессиональной деятельности с количеством препаратов[54].

Картина, увиденная при проведении фармакологических исследований, также наблюдается в работах, посвященных психотерапевтическим методам лечения БАР. В одном из крупнейших исследований когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при БАР на сегодняшний день было обнаружено, что при том, что КПТ была неэффективна в отношении первичных конечных точек, она была более эффективной у людей, которые имели наименьшее количество предыдущих эпизодов, и усугубляла исходы тех, кто имел более 30 эпизодов БАР в анамнезе[55]. Аналогичным образом, данные исследований по психообразованию показали, что участники, которые имели наименьшее количество предыдущих эпизодов, имели наибольшую выгоду от данного вмешательства[27,56].

Данные нейровизуализации также свидетельствуют в пользу стадирования. Имеющиеся данные, хотя и с некоторыми несоответствиями, говорят о том, что структура мозга относительно сохранны на ранних стадиях БАР[57,58]. Похоже, что прогрессивные структурные изменения развиваются по мере течения расстройства[59]. Среди когорты лиц с первым эпизодом мании размер желудочков был сопоставим с контрольной группой, в то время как у лиц с рецидивирующим заболеванием наблюдалось увеличение60 желудочков. Со временем также отмечается прогрессирующая потеря серого вещества[61,62] у лиц с рецидивами по сравнению с теми, у кого не развивается эпизод[58].

Некоторые исследования указывают на меньшие объемы миндалины и островка среди лиц из группы сверхвысокого риска до первого порогового эпизода мании, что говорит о нем как о потенциальномаркере уязвимости[63]. Некоторые из этих различий могут быть опосредованы особенностями развития нервной системы и взаимодействовать с нейропрогрессией[64].

Очевидны когнитивные нарушенияпри БАР. Когнитивная дисфункция является основным фактором функционального снижения при БАР[65] и может в некоторой степени коррелировать со структурными изменениями, отмеченными выше. Существуют убедительные доказательства того, что когнитивные изменения связаны с количеством предыдущих эпизодов расстройства[66,67]. То, что количество эпизодов определяет выраженность когнитивных нарушений, было подтверждено в проспективном когортном исследовании, которое показало, что те, у кого был рецидив БАР произошел в течение года после первого маниакального эпизода, демонстрируют ухудшение когнитивных функций, в то время как те, у кого эпизод не наступил,

демонстрируют значительные улучшения в когнитивном функционировании, что может свидетельствовать в пользу раннего вмешательства как стратегии обращения вспять когнитивных нарушений[68].

Кроме того, в исследовании, в котором сравнивалось когнитивное функционирование среди людей, у которых был первый, второй и третий эпизод, участники, у которых был первый или второй эпизод, показали относительно сохранное когнитивное функционирование по сравнению с группой контроля, а пациенты с тремя или более эпизодами выполняли задания хуже как по сравнению с группой контроля, так и с пациентами на более ранних стадиях БАР[59]. Другое исследование показало, что когнитивное функционирование было значительно хуже лишь у пациентов с третьим эпизодом (ремиттирующее течение) и больше (хроническое), но не у лиц с более ранними стадиями болезни[69].

Сочетание оценок когнитивных функций, таких как вербального интеллекта и когнитивного контроля, наряду с частотой эпизодов и уровнем остаточных депрессивных симптомов, были лучшими предикторами классификации лиц с БАР на больных с хорошим и плохим функционированием[70]. Аналогичным образом, кластерное аналитическое исследование выявило две подгруппы лиц с БАР, отнесенных к ранней и поздней стадиям на основе различий в их функционировании, возрасте дебюта заболевания, количестве эпизодов и времени с начала их первых эпизодов[71].

В целом, использование такой краткой, упрощенной модели стадирования, основанной на «хорошем или плохом исходе», «ранней или поздней стадии» БАР, вероятно, наиболее легко поможет продемонстрировать связи с нейробиологическими маркерами. Однако для действительно значимого потенциала в определении взаимоотношений с нейробиологическими маркерами и клиническим ответом могут потребоваться более четкие определения подэтапов.

Некоторые биохимические изменения являются предполагаемыми маркерами процесса заболевания. Например, показатели воспаления, особенно цитокины, относятся к числу наиболее прочно установленных коррелятов как депрессии, так и мании[72]. Первое исследование биомаркеров и стадирования показало, что уровни провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNFa), были повышены как у больных на ранней, так и на поздней стадии, но увеличение TNFa было более выражено на поздней стадии, в то время как уровень IL-6 был выше на ранней стадии. Содержание противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10 (IL-10), было повышено на ранней стадии и не отличалось от значений у контрольной группы на поздней стадии. Уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) были нормальными на ранней стадии, но снизились на поздней стадии БАР[73]. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что BDNF и TNF амогут быть полезными биомаркерами периферической крови, помогающими отличить раннюю стадию от поздней с точностью 0,95 и 0,96, соответственно[74]. Тот факт, что пациенты на более позднем этапе имеют более низкие уровни IL-6, возможно, указывает на различия в выраженности воспаления или аллостатическом грузе[71].

Были изучены специфические для отдельных стадий изменения окислительновосстановительных маркеров, в частности, глутатионового пути, в котором активность глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы повышалась на поздних стадиях БАР[75]. Недавнее исследование показало, что уровни металлопептидазы[9] и растворимых внутриклеточных молекул адгезии (sICAM) значительно отличаются на разных стадиях, даже на этапе эутимии[76]. Хотя эти биомаркеры были в первую очередь связаны с показателями функционирования, когнитивных функций и субклиничсеких симптомов, разделение ранних и поздних стадий предоставляет возможность грубой оценки для подразделения пациентов на подгруппы для дальнейшего анализа биомаркеров.

Нейротрофины могут также отображать изменения, специфичные для отдельных этапов, со снижением их уровнейс течением болезни[73,77].

Неясно, отражают ли эти связанные со стадиями изменения биомаркеров, включая нейротрофические факторы, показатели окислительного стресса и воспаления, первичное прогрессирование расстройства или отказ адаптивных гомеостатических механизмов.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Биохимические, когнитивные и структурные маркеры, выделенные в предыдущем разделе, не продемонстрировали повторной чувствительности и специфичности, что ограничивает их клиническую полезность. Применение стадирования, таким образом, остается проблемой.

Модель стадирования на данный момент является эвристической и остается предметом исследований. В отличие от стадирования других заболеваниях, где анатомические проявления и влияние заболевания определяют стадию, модели стадирования в психиатрии остаются в основном основанными на описании курса болезни и используютколичество эпизодов и рецидивов при определении стадий[8]. Явным ограничением данного подхода является то, что некоторые люди могут иметь доброкачественное течение болезни с отличным функционированием между эпизодами, несмотря на несколько эпизодов, в то время как другие имеют, казалось бы, злокачественное течение с самого начала болезни[78]. Любая промежуточная модель должна учитывать межличностную, а также внутрииндивидуальную изменчивость с течением времени у людей с БАР. Таким образом, стадирование является обобщенным понятием.

Трудности, связанные с определением границ между гипоманией и манией и между эпизодами БАР в целом, были описаны как представляющие проблему для стадирования[79,80], но они потенциально могут быть преодолены с помощью точных определений и критериев. Кроме того, вопрос о том, вписываются ли лица с гипоманией и депрессией различной степени тяжести в стадию 1б или 2, нуждается в дальнейшем уточнении.

Исследования, посвященные стадированию, пока были в основном поперечными, в то время как необходимы продольные проспективные когортные исследования. Недостаточно изучено влияние личности и темперамента, окружающей среды, такие, как общественные связи и поддержка, а также профессиональные и экологические ресурсы.

Кроме того, сопутствующие соматические и психические заболевания в настоящее время не включены в модели стадирования, хотя они тоже определяют исход и почти всегда сопутствуют БАР. Более детальное стадирование эволюции болезни может включать наличие или отсутствие таких значимых сопутствующих заболеваний, как тревожные расстройства и токсикомания, психозы и др. Это может быть важно для уточнения взаимосвязей с нейробиологическими маркерами, а также для определения эффективных терапевтических стратегий у лиц с данными сопутствующими заболеваниями и без них, что пока что недостаточно изучено.

ЗНАЧЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ

Существует ряд последствий внедрения модели стадирования. Возможность продемонстрировать процесс прогрессирования заболевания по определенной временной траектории предполагает наличие мишеней, которые могут поддаваться вмешательству, и на которых может сосредото-

читься внимание медицинских служб и организаций. Прогрессивная эволюция клинических фенотипов подразумевает, что лучшей возможностью эффективного лечения может быть самая ранняя. Таким образом, эта стадийная модель логически переходит к раннему вмешательству и, следовательно, к трансдиагностическому подходу.

Теоретически возможно вмешательство на уровне общественного здравоохранения, ориентирующееся на общую популяцию посредством стратегий, работающих с идентифицированным факторами риска, как в случае курения для сердечных заболеваний и профилактики рака. В случае БАР можно применять на уровне общественного здравоохранения воздействие на образ жизни, диету, физическую активность и благосостояние, включая медитацию и осознанность, принимая при этом во внимание, что они будут иметь пользую в отношении возникающих клинических фенотипов и других неинфекционных заболеваний[81]. Показанная профилактика, направленная на людей, идентифицированных как группа высокого риска, осуществима, так как она нацелена на стадию риска[82,83] или сверхвысокого риска[82,83].

Некоторые гетеротипические продромы по определению являются неспецифическими, с задокументированными симптомами снижения внимания, употреблением психоактивных веществ, лабильностью настроения, тревожностью, депрессией, нарушениями сна и неспецифическими поведенческими изменениями[84,85,86], и для них могут потребоваться различные вмешательства. Если у лица возникает гомотипический продром или синдром с маниакальными симптомами, особенно если он сопровождается дополнительными факторами риска, такими как семейный анамнез и психосоциальная дезадаптаци в детском возрасте, то у него имеется чрезвычайно высокий риск развития полномасштабного БАР и других уточненных и неуточненных расстройств, родственных БАР[87,88,89]. Заболеваемость и дисфункция, сопровождающие другие уточненные или неутонченные биполярные и связанные с ним расстройства, значимы и явно заслуживают согласованных терапевтических усилий.

Важным первым шагом в предотвращении прогрессирования расстройства является, таким образом, точная и своевременная диагностика. Диагноз биполярного расстройства сложен, и расстройство часто изначально ошибочно диагностируется, поскольку диагноз основывается на наличии мании, однако основанием для данного обращения чаще всего является депрессия. Мания и, тем более, гипомания, могут быть упущены, так как они часто не связаны с субъективным дистрессом и легко могут быть неверно истолкованы или списаны, например, на злоупотребление психоактивными веществами. Полномасштабная мания может проявляться психозом и может быть трудноотличима от шизофрении. Наплыв аффекта и крайняя аффективна лабильность при пограничном расстройстве личности являются частым диагностическим признаком[90]. Еще один набор факторов сопровождает БАР с дебютом в детстве, диагноз, который чаще встречается в США, чем во многих других странах, где расстройство редко наблюдается до позднего подросткового или раннего взрослого возраста[91]. Время до первого обращения обратно пропорционально с возрасту начала биполярного расстройства, и как раннее начало, так и задержка лечения, являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода во взрослом возрасте.

Известно мало клинических испытаний, которые использовали бы стадирование для стратификации участников исследования. Conus с соавт. [92] сравнивали хлорпромазин и оланзапин в когорте с первым эпизодом мании. Они обнаружили, что при использовании атипичного препарата время стабилизации было более коротким, что было интересно, принимая во внимание, что существующая литература обычно демонстрирует сходную эффективность атипичных и типичных препаратов в отношении мании[92]. Совсем недавно первая когорта пациентов с манией, стабилизированных на терапии литием с кветиапином, была рандомизирована на однолетнее продолжение терапии одним из этих лекарств[93]. В отличие от исследований с прямым сравнением в нестратифицированных по стадиям когортах, в которых не было различий между этими препаратами[93], литий превзошел кветиапин по большинству клинических параметров. Неясно, отражает ли преимущество лития над кветиапином эффекты стадирования (то есть раннее лечение после первого эпизода), различия в первичной эффективности или методологические факторы. Несколько других исследований ориентировались на более поздние стадии заболевания. Например, Murray с соавт.[94] разработали онлайн-подход к принятию и приверженности пациентам с хроническими стадиями расстройства.

Раннее вмешательство многообещающе в отношении предотвращения или минимизации вторичных последствий повторных эпизодов[95]. Kessingu соавт.[96] подтвердили, что рандомизация к лечению в комплексной экспертной специальной клинике на период 2 года после первой госпитализации по поводу мании не только приводила к меньшему количеству рецидивов в течение первых двух лет, чем обычно, но ее эффект сохранялся и увеличивался в течение последующих четырех лет (хотя все пациенты получали прежнее лечение в течение этих лет). Это важное доказательство того, что раннее высококачественное вмешательство может изменить траекторию и течение болезни к лучшему в промежуточной перспективе, если не в неопределенно-долгосрочной.

Кроме того, как было показано, раннее вмешательство при первом эпизоде приводит к реверсии когнитивного дефицита и сохранению прежних объемов серого вещества, особенно у тех, у кого не отмечается рецидивов[58,68]. Аналогичные преимущества программ раннего вмешательства задокументированы и для первого эпизода психоза[97]. При множественных рецидивах, трудности во взаимоотношениях, трудоустройстве и финансах подрывают самооценку, разрушают поддержку и копингстратегии, а также приводят к вине и утрате. Это мощные стрессоры, которые могут еще больше сохранять и усугублять болезнь[55]. Поскольку БАР обычно начинается в подростковом возрасте или в раннем взрослом возрасте, оно прерывает критические эмоциональные, образовательные и психосоциальные цели развития и вехи, снова действуя как вторичный стресс. Чем раньше начинается болезнь, тем хуже результаты в зрелом возрасте.

Стратегии раннего вмешательства должны быть направлены на минимизацию нарушений нормальных направлений развития. Вполне вероятно, что потребуются многогранные стратегии, которые объединят эффективную психофармакологию со специфическими для конкретной стадии психосоциальными вмешательствами на основе доказательной базы. Новые исследования начинают подчеркивать ценность когнитивной ремедиации и профессионального восстановления для поздней стадии болезни 98. Учитывая влияние расстройства на семьи и вторичные последствия дисфункции семьи, помощь в поддержке семьи и опекуна неоценима[99,100,101].

Модели стадирования могут также способствовать поиску и улучшению доступа к медицинской помощи. Критически значимый путь – реформа услуг, особенно создание служб раннего вмешательства[102]. Они также могут дать дополнительный толчок к изучению эффективности потенциальных первичных и вторичных превентивных стратегий, доказательств которых пока мало[103]. Образовательные кампании могут помочь больным или лицам из групп риска

обращаться за помощью на ранних этапах, а также произвести изменения в услугах, которые поспособствуют обращению людей на более ранних стадиях болезни и смогут привести к более своевременному проведению эффективных вмешательств.

Существует явная потребность в изучении того, какие методы лечения действительно работают на ранних стадиях. Предоставление помощи большему числу больных людей на более ранней стадии может привести к лучшему разрешению для тех, кто в противном случае был бы «приговорен» к неблагоприятному прогнозу болезни, и облегчению курса для тех, у кого продолжилось бы прогрессирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель стадирования поддерживается наблюдениями, согласно которым, клинический ход нелеченного или плохо леченного биполярного расстройства, за некоторыми исключениями, сложен, но прогрессивен. Более слабый ответ на лечение (в основном литий) встречается на более поздних стадиях заболевания, а предварительные данные биомаркеров (в первую очередь, нейровизуализации) подтверждают зависимость изменений мозга от стадии.

Основополагающим нововведением модели стадирования является то, что раннее вмешательство более эффективно, и оно должно быть менее комплексным, чем последующее вмешательство. Раннее вмешательство подразумевает, что оптимальное использование биологических и психосоциальных вмешательств в группах риска биполярного расстройства, продрома и первого эпизода может смягчить некоторые клинические и нейробиологические последствия болезни. К ним относятся маркеры нейропрогрессирования, такие как потеря объема мозга, когнитивные и физические нарушения.

Есть надежда на то, что некоторые эффективные методы лечения для предотвращения эпизодов могут также иметь нейропротективный эффект и уменьшить физическое бремя и сокращение продолжительность жизни, сопровождающие биполярное расстройство. Определение и валидация стадирования биполярного расстройства являются частью проводимых исследований, направленных на улучшение лечения этого зачастую деструктивного заболевания.

Выражение благодарности

Исследования M. Berk поддерживаются грантом «Senior Principal Research Fellowship» Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC) (1059660). E. Vieta поддерживается Министерством экономики и соревновательности Испании (PI15/00283), интегрированном в Plan NacionaldeI+D+I, а также ISCIII Subdirección Generalde Evaluaciónyel Fondo Europeode Desarrollo Regional, CIBERSAM, и Comissionatpera Universitatsi Recercadel DIUE dela Generalitatde Catalunya (2014 SGR 398). S.M. Cotton спонсируется Грантом развития карьеры NHMRC (APP1061998). P.D. McGorry поддерживается грантом «Senior Principal Research Fellowship» NHMRC Australia (ID: 1060996), а также его исследования финансируются Колониальным Фондом, Национальным институтом психического здоровья, Медицинским Научно-исследовательским институтом Стэнли и BROAD Institute.

Библиография

1. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. PsychotherPsychosom2013;82:20-34.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B et al. Bipolar disorder. Lancet 2016;387:1561-72.
3. Kraepelin E. Psychiatrie: einLehrbuchfürStudierende und Aerzte. Leipzig: Barth, 1896.
4. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. ActaPsychiatrScand1993;87:225-30.
5. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:616-22.
6. Berk M, Conus P, Lucas N et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. Bipolar Disord2007;9:671-8.
7. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. J Affect Disord2007;100:279-81.
8. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. Expert Rev Neurother2009;9:957-66.
9. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. Neurotox Res 2011;19:279-85.
10. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. NeurosciBiobehav Rev 2007;31:858-73.
11. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. Br J Psychiatry 1986;149:191-201.
12. le Grange D, Loeb KL, Van Orman S et al. Bulimia nervosa in adolescents: a disorder in evolution? Arch PediatrAdolesc Med 2004;158:478-82.
13. Fava GA, Rafanelli C, Tossani E et al. Agoraphobia is a disease: a tribute to Sir Martin Roth. PsychotherPsychosom2008;77:133-8.
14. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:280-92.
15. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. Early Interv Psychiatry 2013;7:31-43.
16. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? Can J Psychiatry 2017;62:115-22.
17. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. World Psychiatry 2014;13:211-23.
18. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. Br J Psychiatry 2014;204:122-8.
19. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry 2009;33:1366-71.
20. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. Lancet Psychiatry 2015;2:483-5.
21. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. ActaPsychiatrScand2014;130:354-63.
22. Agius M, Goh C, Ulhaq S et al. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. Psychiatr Danub 2010;22:211-20.
23. Francey SM, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. Schizophr Res 2010;119:1-10.
24. Miklowitz DJ, Schneck CD, Singh MK et al. Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:121-31.
25. Dodd S, Maes M, Anderson G et al. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry 2013;42:135-45.
26. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2017;74:19-27.
27. Reinares M, Colom F, Rosa AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. J Affect Disord2010;123:81-6.
28. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. Early Interv Psychiatry 2012;6:380-8.
29. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative

stress and neurotrophic factors. NeurosciBiobehav Rev 2011;35: 804-17.
30. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S et al. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Can J Psychiatry 2010;55:486-97.
31. Simeonsson RJ. Primary, secondary, and tertiary prevention in early intervention. J Early Interv1991;15:124-34.
32. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? Bipolar Disord2010;12:87-94.
33. Morris G, Berk M. The putative use of lithium in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2016;13:853-61.
34. Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. Med J Aust 2010;193(Suppl. 4):S36-40.
35. Berk M, Daglas R, Dandash O et al. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2017;210:413-21.
36. Berk M, Dandash O, Daglas R et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. Transl Psychiatry 2017;7:e1011.
37. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. Mol Psychiatry 2016;21:1710-6.
38. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. Nat Neurosci2007;10:1089-93.
39. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E et al. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations. EurNeuropsychopharmacol2016;26: 1541-61.
40. Post RM. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention. Bipolar Disord2016;18:315-24.
41. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med 1993;153:2093-101.
42. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. NeurosciBiobehav Rev 2008;32:675-92.
43. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC et al. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. Bipolar Disord2006;8:85-90.
44. Evans SJ, Bassis CM, Hein R et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. J Psychiatr Res 2017;87:23-9.
45. Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: bipolar disorder and microbiota. Rev PsiquiatrSaludMent2017;10:67-9.
46. Magalhaes PV, Dodd S, Nierenberg AA et al. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEPBD). Aust N Z J Psychiatry 2012;46:1058-67.
47. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. NeurosciBiobehav Rev 2016;65:185-94.
48. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 1989;321:1489-93.
49. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. Am J Psychiatry 1999;156:1264-6.
50. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good longterm outcome. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci1999;249:227-30.
51. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. Bipolar Disord2011;13:87-98.
52. McIntyre RS, Earley W, Cheng-Tao C et al. Impact of the number of lifetime episodes on cariprazine efficacy in patients with bipolar mania. Presented at the 19th Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Washington, May 2017.
53. Post RM, Weiss SR. Tolerance to the prophylactic effects of carbamazepine and related mood stabilizers in the treatment of bipolar disorders. CNS NeurosciTher2011;17:649-60.
54. Goi PD, Bücker J, Vianna-Sulzbach M et al. Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. Rev Bras Psiquiatr2015;37:121-5.
55. Scott J, Paykel E, Morriss R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2006;188:313-20.
56. Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I et al. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year followup post hoc analysis. ActaNeuropsychiatrica2010;22:50-3.
57. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. Bipolar Disord2011;13:396-405.
58. Kozicky JM, McGirr A, Bond DJ et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: a study of gray matter volume changes in firstepisode mania and association with clinical outcome. Bipolar Disord2016;18:511-9.
59. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disord2010;12:557-67.
60. Mwangi B, Wu MJ, Cao B et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. Biol Psychiatry CognNeurosci Neuroimaging 2016;1:186-94.
61. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. Bipolar Disord2006;8:65-74.
62. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159:1841-7.
63. Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res 2012;201:34-9.
64. Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J et al. In vivo evidence for early neurodevelopmental anomaly of the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. ActaPsychiatrScand2007;116:467-72.
65. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endopheno-types of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord2009;113: 1-20.
66. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. Bipolar Disord2001;3:79-87.
67. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of crosssectional evidence. Bipolar Disord2006;8:103-16.
68. Kozicky JM, Torres IJ, Silveira LE et al. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 2014;75:e587-93.
69. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. J Clin Psychiatry 2014;75:e450-6.
70. Reinares M, Papachristou E, Harvey P et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. J Affect Disord2013;144:65-71.
71. Grande I, Magalhães PV, Chendo I et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. ActaPsychiatrScand2014;129:437-44.
72. Wadee AA, Kuschke RH, Wood LA et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. Hum Psychopharmacol2002;17:175-9.
73. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Brainderived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. latestage bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol2009;12:447-58.
74. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M et al. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. ActaNeuropsychiatrica2009;21:272-4.
75. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M et al. 3-nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci2009;34:263-71.
76. Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A et al. Extracellular matrix proteins matrix metallopeptidase 9 (MMP9) and soluble intercellular adhe-

sion molecule 1 (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder. Bipolar Disord2016;18:155-63.
77. Moylan S, Maes M, Wray NR et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. Mol Psychiatry 2013;18:595-606.
78. Martino DJ, Samamé C, Marengo E et al. A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. Psychiatry Res 2016;235:1-6.
79. Malhi GS, Berk M. Diagnosing bipolar disorder: defining thresholds and setting boundaries. Aust N Z J Psychiatry 2014;48:500-4.
80. Kupfer DJ. Neuroscience-informed nosology in psychiatry: are we there yet? Asian J Psychiatry 2014;7:2-3.
81. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: a systematic review. J Psychiatr Res 2016;74:1-7.
82. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in helpseeking adolescents and young adults. J Affect Disord2010;127:316-20.
83. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. Curr Pharm Des 2012;18:358-75.
84. Leopold K, Ritter P, Correll CU et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. J Affect Disord2012;136:1000-10.
85. Berk M, Dodd S, Callaly P et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. J Affect Disord2007;103:181-6.
86. Malhi GS, Chengappa KN, Gershon S et al. Hypomania: hype or mania? Bipolar Disord2010;12:758-63.
87. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. Am J Psychiatry 2015;172:638-46.
88. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. Child AdolescMent Health 2013;18. [PMC free article]
89. Post RM, Chang K, Frye MA. Paradigm shift: preliminary clinical categorization of ultrahigh risk for childhood bipolar disorder to facilitate studies on prevention. J Clin Psychiatry 2013;74:167-9.
90. Goodman M, Hazlett EA, New AS et al. Quieting the affective storm of borderline personality disorder. Am J Psychiatry 2009;166:522-8.
91. Post RM, Altshuler LL, Kupka R et al. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: implications for treatment and prevention. NeurosciBiobehav Rev 2017;74:204-13.
92. Conus P, Berk M, Cotton SM et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial. Eur Psychiatry 2015;30:975-82.
93. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES et al. Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2016;77:90-9.
94. Murray G, Leitan ND, Berk M et al. Online mindfulness-based intervention for late-stage bipolar disorder: pilot evidence for feasibility and effectiveness. J Affect Disord2015;178:46-51.
95. Macneil CA, Hallam K, Conus P et al. Are we missing opportunities for early intervention in bipolar disorder? Expert Rev Neurother2012;12:5-7.
96. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. Br J Psychiatry 2013;202:212-9.
97. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry 2008;65:762-71.
98. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the path-way from remission to recovery in bipolar disorder. World Psychiatry 2016;15:288-9.
99. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. Early Interv Psychiatry 2012;6:380-8.
100. Macneil CA, Hasty MK, Berk M et al. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. Early Interv Psychiatry 2011;5:100-7.
101. Berk L, Jorm AF, Kelly CM et al. Development of guidelines for caregivers of people with bipolar disorder: a Delphi expert consensus study. Bipolar Disord2011;13:556-70.
102. Malla A, Iyer S, McGorry P et al. From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. Soc Psychiatry PsychiatrEpidemiol2016;51:319-26.
103. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and noncommunicable disease: key considerations for disease prevention and control. BMC Psychiatry; 2015;15:15.

DOI: 10.1002/wps.20441

Третья волна когнитивно-поведенческой терапии и подъем лечения, основанного на процессе

Термин «когнитивно-поведенческая терапия» (КПТ) подразумевает совокупность вмешательств, которые широко признаны как психологическое лечение с наиболее масштабной эмпирической доказанностью[1]. Однако КПТ не монолитна и пережила несколько эр, поколений или волн. Первым поколением этого подхода была поведенческая терапия: применения принципов научения в подробно исследованных методах для изменения очевидного поведения. К концу 1970-х гг. поведенческая терапия сменилась классической КПТ: новое поколение методов и концепций, сфокусированных на роли дезадаптационных мыслительных паттернов в эмоциях и поведении, и использовании методов для определения и коррекции этих паттернов.

Возникновение «третьей волны» было провозглашено 13 лет назад[2]. Утверждалось, что изменения произошли в определяющих КПТ предположениях, а также создавался набор новых поведенческих и когнитивных подходов на основе контекстуальных концепций, сосредоточившихся более на отношении индивида к мыслям и эмоциям, чем на их содержании. Методы третьей волны увеличили значение таких вопросов, как осознанность, эмоции, принятие, отношения, ценности, цели, и метакогниции. Новые модели и подходы вмешательств включали терапию принятия и ответственности, диалектическую поведенческую терапию, основанную на осознанности когнитивную терапию, функциональную аналитическую психотерапию, метакогнитивную терапию, и несколько других.

Идея «третьей волны» КПТ вызвала значительные разногласия[3]. Метафора «волны» для некоторых означала полный отказ от предшествовавших методов работы, но цель и результат были вовсе не таковыми. Волны, накатывающие на берег, ассимилируют и включают предыдущие волны, но все же оставляют изменения на берегу. Нам кажется, что наше положение таково, что мы должны проанализировать, что останется после третьей волны КПТ.

Нет сомнений, что некоторые концепции и методы, бывшие центральными в КПТ третьей волны (методы основанные на осознанности; терапия, основанная на принятии; децентрация; ценности; процессы психологической гибкости) теперь навсегда являются частью традиционной КПТ и научно обоснованной терапии в целом, по большей части потому, что данные говорят об их эффективности[4]. Эти новые концепции и методы сейчас сосуществуют с ранее признанными, а диалектика между ними служит необходимым стимулом теоретических и технологических исследований. Сейчас нам известно, что в некоторых случаях традиционные методы КПТ отчасти работают посредством изменения процессов, которые стали центральными после прихода третьей волны[5]. Методы третьей волны были включены в наборы, содержащие традиционные поведенческие и когнитивные методы, результатом чего явились эффективные подходы[6]. Мы начали исследование для определения ведущих показателей лучшей работы старых или новых методов в различных популяциях[7], предполагая, что терапевты, основывающиеся в своей работе на научные данные, могут помочь своим клиентам, зная методы всех поколений КПТ.

Хотя, по нашему мнению, новые концепции и методы важны, есть более глубокие изменения, привнесенные третьей волной. Небольшое, но важное изменение заключается в более широком признании центральной важности философских гипотез в использовании методов вмешательства и их анализа. Наука требует преаналитических предположений о природе данных, доказательствах и вопросах, имеющих важность; и некоторые отличия методов различных волн и поколений КПТ были философскими, а не эмпирическими. Выяснив это Inter-Organizational Task Force on Cognitive and Behavioral Psychology Doctoral Education[8], заключили, что в обучении КПТ больший акцент должен производиться на обучение научной философии в надежде на повышение согласованности и более дифференцированный подход исследовательских программ.

Изучение гипотез естественно приводит к проблеме теорий, моделей и процессов. Третья волна была наименее сфокусирована на протоколах синдромов и более сфокусирована на научно обоснованных процессах, связанных с научно обоснованными инструкциями[8,9]. Повышенное внимание на процессы изменений и их биобихевиоральное влияние было обращено Исследовательскими Критериями Доменов (Research Domain Criteria)[10] и трансдиагностическими моделями, среди прочих тенденций. Значительный результат заключается в большем внимании к управляющим механизмам и медиаторам изменений, и конструкции моделей вмешательств, которые увеличивают роль изменяемых трансдиагностических процессов (таких как функционально важные пути изменений, пересекающие различные диагностические категории).

Отчасти из-за ее большого внимания к процессу, современная КПТ как научно обоснованная терапия более открыта исследованиям широкого разнообразия подходов из гуманистической, экзистенциальной, аналитической и духовной традиций. Эти обещания со временем уменьшат доминирование стоящих особняком школ, или зарегистрированных протоколов вмешательств в рамках науки о вмешательствах, и объединят различные направления в научно обоснованном поиске когерентных и убедительных совокупностей процессов изменения.

Так как чисто синдромальный подход ослабляет, а процесс-ориентированный усиливает физиологическое процветание человека и всего человечества, а не только психопатологии, он также становится центральным. Поведенческое и психическое здоровье означает полное здоровье, а не только отсутствие расстройств.

Эта совокупность изменений ускоряет переход научно обоснованного подхода к лечению в сторону основанного на процессе направления, которое предназначено для интеграции полного спектра психосоциальных и контекстуальных биологических процессов. Это направление настолько обширно, что продляет сам термин КПТ практически до критической точки, и будет неудивительно, если этот термин вскоре потеряет свою значимость.

Исследователи и практикующие специалисты, кажется, готовы к повороту в сторону основанной на процессе терапии, в которой процессы, инструкции и их связь научно обоснованы и используются для сокращения проблем и служат на благо процветания человечества. Сходно с тенденцией к персонализированной и точной медицине концентрирование внимания на изменяемых процессах, которые могут повлиять на поведенческое и психическое здоровье индивидов, открывает путь для научно обоснованных подходов к лечению и личностно-ориентированного лечения с целью объединения всех видов лечения, основанных

на процессе. Ориентация области на это направление может определенно стать самым важным «изменением берега», оставленным третьей волной КПТ.

Steven C. Hayes[1], Stefan G. Hofmann[2]
[1]Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA;
[2]Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston, MA, USA

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А.(Рязань), к.м.н. Еричев А.Н. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):245-246)

Библиография
1. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ et al. Cogn Ther Res 2012;36:427-40.
2. Hayes SC. Behav Ther 2004;35:639-65.
3. Hofmann SG, Asmundson GJ. Clin Psychol Rev 2008;28:1-16.
4. Khoury B, Lecomte T, Fortin G et al. Clin Psychol Rev 2013;33:763-71.
5. Arch JJ, Wolitzky-Taylor KB, Eifert GH et al. Behav Res Ther 2012;50: 469-78.
6. Arch JJ, Eifert GH, Davies C et al. J Consult Clin Psychol 2012;80:750-65.
7. Wolitzky-Taylor KB, Arch JJ, Rosenfield D et al. J Consult Clin Psychol 2012;80:786-99.
8. Klepac RK, Ronan GF, Andrasik F et al. Behav Ther 2012;43:687-97.
9. Hayes SC, Hofmann SG (eds). Process-based CBT: the science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy. Oakland: New Harbinger, 2017.
10. Insel T, Cuthbert B, Carvey Met al. Am J Psychiatry 2010;167:748-51.

DOI:10.1002/wps.20442

Использование виртуальной реальности в исследовании и лечении психозов

В последние годы возродился интерес, и увеличилась популярность виртуальной реальности, целью которой является создание виртуального мира, который ощущается захватывающим и реальным. Пользователь надевает дисплей, устанавливаемый на голове, а компьютер генерирует изображение и звуки, синхронизированные с его/ее движениями.

Потенциал виртуальной реальности в исследовании психического здоровья, оценке и лечении таков, что она позволяет привнести опыт переживания в реальном времени в условия лаборатории. В обычной практике, т.е. не в условиях виртуальной реальности, оценка клинически актуальных феноменов, таких как нейрокогнитивные процессы, эмоциональные реакции, физиологическая активация или поведенческие реакции, включает стандартизированные опросники, частично структурированные интервью о симптомах, выполнение заданий на компьютере, просмотр видео или изображений, или ролевое проигрывание ситуаций с одновременной оценкой физиологических реакций. Хотя достоверность и состоятельность этих методов длительно проверялась, им недостает экологической состоятельности, а также они не отражают сложность опыта реальной жизни[1].

Инновационный потенциал виртуальной реальности позволяет оценивать в реальном времени когнитивные, эмоциональные, физиологические и поведенческие реакции в разнообразных ситуациях «реальной жизни», делая возможным контроль эксперимента.

До недавнего времени дороговизна оборудования и программного обеспечения виртуальной реальности, а также «кибер-болезнь» – побочное действие, связанное с более старыми дисплеями, устанавливаемыми на голове, представляли значимое препятствие для внедрения виртуальной реальности в обыденную практику. С тех пор как дисплеи, устанавливаемые на голове, стали популярными устройствами для развлечения и игр, они стали доступными, так что внедрение виртуальной реальности в обыденную практику стало вполне возможным.

Во всем мире среди исследователей и клиницистов растет энтузиазм по поводу потенциала, который виртуальная реальность дает для улучшения диагностики и лечения проблем психического и физического здоровья. К счастью эта техника существует примерно полвека, и используется в исследованиях физиологии более 25 лет[2]. Значимая часть исследований также изучала ее использование в диагностике и лечении различных проблем психического здоровья, от фобий до нарушений пищевого поведения, аутизма и посттравматического стрессового расстройства[3].

Существенное число исследований было проведено для установления безопасности использования виртуальной реальности у людей, переносящих психоз, и чтобы пролить свет на психологические механизмы, лежащие в основе начала и поддержания психотических симптомов[4]. В этом виде исследований участники вводились в виртуальную реальность: общественный транспорт или кафе, заселенные аватарами, чье поведение могло интерпретироваться как неоднозначное, например они сначала смотрели на участника, а затем в сторону. Затем оценивалось появление параноидного мышления или галлюцинаций, спровоцированных в ходе опыта виртуальной реальности.

Использование виртуальной реальности для клинической диагностики и лечения психозов находится все еще на начальном этапе, но первые клинические исследования были опубликованы или проводятся сейчас. В этих исследования участники либо тренируют новые социальные навыки[5], либо их призывают отказаться от их безопасного поведения и найти новые пути подхода к социальным ситуациям[6,7], или подвергать сомнению всемогущество голосов, которые они слышат[8]. Начальные результаты указывают на то, что терапия с использованием виртуальной реальности может быть мощным инструментом в помощи людям, чтобы разорвать «круг избегания», который поддерживает симптомы, и развить новые навыки и стратегии, чтобы справляться с ними. Также исследования показывают, что улучшение сохраняется и продолжается после исследования.

Хотя грядущие годы – захватывающее время для развития и внедрения виртуальной реальности в лечение психозов, наш энтузиазм не должен отвлекать нас от оценки безопасности и вопросов этики, связанных с этой техникой. Более того, необходимо подчеркнуть, что все исследования, проведенные до настоящего времени, оценивали использование виртуальной реальности как дополнительного к стандартным процедурам с терапевтическим сопровождением, а не как отдельное вмешательство, которое пациент может скачать и провести самостоятельно.

Необходимо тщательное исследование для подтверждения начальных положительных результатов в отношении диагностики и лечения с использованием виртуальной реальности. Большинство исследований, проведенных к настоящему моменту, фокусировались на бреде или галлюцинациях, но существует острая потребность в изучении использования виртуальной реальности для негативных симптомов. Будущие исследования должны интегрировать виртуальную реальность с измерением физиологических показателей (таких как кожно-гальванические реакции, уровни кортизола, частота сердечного ритма) для лучшего понимания механизмов, запускающих и поддерживающих психотические симптомы. Исследовательская деятельность также должна быть направлена на изучение того, поможет ли терапия с использованием виртуальной реальности на переносных устройствах и в формате приложения на телефоне преодолеть преграду между процедурным кабинетом и повседневной жизнью.

Новая интересная область исследования – изучение использования виртуальной реальности в тренировке военного медицинского персонала с целью повышения стрессоустойчивости при нахождении в зонах военного конфликта, и профилактики возникновения проблем психического здоровья[9]. Продвижение этого подхода будет интересным для изучения использования виртуальной реальности в обучении персонала, работающего в сфере психического здоровья, с целью улучшения навыков распознавания и лечения психозов.

Виртуальная реальность также может играть ключевую роль в изучении факторов стрессоустойчивости в критических ситуациях в отношении различных психических расстройств, а также дать информацию для развития и внедрения профилактических стратегий. Мультидисциплинарное понимание механизмов, вовлеченных в начало и поддержку психотических симптомов, которое включает психологию, психиатрию, нейронауки, образование, компьютерные науки и игровые технологии, обеспечит основные вопросы исследований, такие как: Каким образом возникающий психоз влияет на поведение в социальных ситуациях? Как социальное окружение может быть полезно в развитии стрессоустойчивости и улучшении качества жизни молодых людей с повышенным риском развития психоза? Как мы можем использовать виртуальную реальность в образовательных целях, чтобы молодые люди знали о ранних признаках психических расстройств? Для достижения этих амбициозных целей нам необходимо разрушить невидимые преграды между академическими кругами, медицинскими работниками и индустрией новых технологий. Мы также должны воспользоваться новыми гибкими дизайнами исследований для оценки эффективности этих постоянно развивающихся технологий[10].

В заключение - комментарий относительно расширенной реальности. В то время как дисплеи виртуальной реальности, устанавливаемые на голову, погружают пользователя в искусственный мир, дисплеи расширенной реальности накладывают виртуальные изображения на реальный мир так, что оба видны одновременно. Расширенная реальность развивается и имеет невероятный потенциал как в тренировке и обучении, так и в прикладной медицине, в следующие два десятилетия.

Для видео-примера использования виртуальной реальности при психозе, пожалуйста, ознакомьтесь с документальным фильмом https://www.youtube.com/watch?v=DeLBb7BYJ9E.

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

Перевод: Карпова А.Ю., Санкт-Петербург
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017;16(3):246-247)

Библиография

1. Parsons TD, Carlew AR, Magtoto J et al. Neuropsychol Rehabil 2015;11:1-31.
2. Slater M, Sanchez-Vives MV. Front Robot AI 2016;3:74.
3. Valmaggia LR, Latif L, Kempton MJ et al. Psychiatry Res 2016;236:189-95.
4. Valmaggia LR, Day F, Rus-Calafell M. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2016;51:921-36.
5. Rus-Calafell M, Gutierrez-Maldonado J, Ribas-Sabate J. J Behav Ther Exp Psychiatry 2014;45:81-9.
6. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. Br J Psychiatry 2016;209:62-7.
7. Pot-Kolder R, Veling W, Geraets C et al. Trials 2016;17:25.
8. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T et al. Trials 2015;16:349.
9. John BS, Oliva LS, Buckwalter JG et al. Stud Health Technol Inform 2014; 196:182-4.
10. Mohr DC, Cheung K, Schueller SM et al. Am J Prev Med 2013;45: 517-23.

DOI:10.1002/wps.20443

Интернет-группы поддержки в области психического здоровья: просто много разговоров или значимое вмешательство?

За последние 15 лет в исследованиях отмечался стремительный рост показателей эффективности когнитивно-поведенческой терапии, проводимой онлайн, в лечении часто встречающихся психических расстройств[1]. Профессиональный и исследовательский интерес к интернет-группам поддержки, которые обеспечивают взаимную поддержку людям с психическими расстройствами, очень мал. Это удивительно, учитывая широкую распространенность и доступность интернет-групп поддержки[2] и рекомендации в как минимум в одном клиническом руководстве о необходимости самопомощи и групп поддержки для людей, страдающих депрессией[3].

Интернет-группы поддержки обеспечивают доступную форму поддержки независимо от географического местоположения или времени суток. Они делают возможным анонимное участие и могут упростить участие индивидов с симптомами (такими как социофобия), которые препятствуют личному взаимодействию. Онлайн-группы различаются по тому, регулируются они или нет профессионалом в области психического здоровья, или по наличию и

отсутствию модерации, чтобы следить за соблюдением правил участниками группы. Некоторые группы синхронны – обеспечивают общение пользователей в реальном времени, хотя большинство асинхронны – предусматривают последовательные записи и отложенные ответы.

Группы поддержки, включая интернет-группы поддержки, привычно представляются как инструмент, облегчающий выздоровление людей с психическими заболеваниями. В этом контексте выздоровление характеризуется не исчезновением симптомов, а скорее способствованием проживанию жизни с удовлетворительным качеством, полной надежд[4]. Тем не менее, существуют высококачественные доказательства эффективности интернет-групп поддержки в снижении депрессивной симптоматики. Широкомасштабное рандомизированное контролируемое исследование показало, что при средне- и долгосрочном наблюдении вмешательства посредством интернет-групп поддержки происходило более значительное снижение депрессивной симптоматики, чем в контрольной группе[5]. Эти данные совпадают с результатами исследования, показавшего связь между снижением депрессивной симптоматики по мнению пользователей и использованием интернет-групп поддержки[6]. В соответствии с гипотезой о связи интернет-групп поддержки с выздоровлением вышеупомянутое исследование показало более значительное повышение за короткий срок ощущаемой поддержки, чем в контрольной группе[7].

Другие исследования показали преимущества интернет-групп поддержки для людей, страдающих депрессией, основанные на отчетах пользователей и качественном анализе записей пользователей, включающие повышение повседневной активности, уменьшение изоляции, усиление поиска профессиональной помощи и осведомленности о лекарственных средствах[6]. Качественные данные указывают на то, что пользователи ценят эмоциональную поддержку, информацию, советы и дружеское общение, обеспечиваемые интернет-группами поддержки для людей, страдающих депрессией, а также они благодарны за возможность выразить свои чувства в эмоционально безопасных условиях без осуждения, не обременяя своих друзей и семью[8]. В частности пользователи ценят «общее понимание», которое они воспринимают как «жизнеутверждающее, уменьшающее чувство одиночества и усиливающее чувство принадлежности»[8]. Степень влияния одного или более из этих факторов на улучшение состояния здоровья и другие последствия не ясна.

В целом вышеупомянутые данные предполагают, что интернет-группы поддержки могут стать ценным инструментом в лечении депрессии. Тем не менее, интернет-группы поддержки ценятся не всеми пользователями, и, хотя в существующей литературе о неблагоприятных последствиях сообщается реже, чем о положительных, интернет-группы поддержки психического здоровья могут оказывать негативные последствия. Например, меньшинство пользователей интернет-групп поддержки в вышеупомянутом исследовании интернет-групп поддержки больным депрессией были огорчены и обеспокоены тем, что не могли помочь другим пользователям больше[9]. Будущие исследования должны определить, кто подвержен риску этих неблагоприятных последствий в большей степени, и существуют ли эффективные вмешательства в самих интернет-группах поддержки или оказываемые априори для снижения этого стресса.

Также существовали принципиальная обеспокоенность, что длительная подверженность материалам, связанным с отрицательными эмоциями, может усилить депрессию пользователя. На уровне группы нет данных о такой реакции в исследованиях, проведенных до настоящего времени. Тем не менее, учитывая потенциальный риск, возможно постановление вопроса для проведения предотвращающей дискуссии и суицидальном поведении, чтобы уменьшить возможность эпидемии суицидов.

Хотя интернет-группы поддержки обычно нацелены на создание поддерживающей среды, не все платформы строго модерируются с целью предотвращения негативных или агрессивных записей. И напротив, модерация и правила сами по себе могут злить или беспокоить некоторых пользователей, которые могут интересоваться причинами удаления записи или введения определенного правила[9]. Также для участников интернет-групп поддержки существует возможность непреднамеренного разглашения идентифицирующей информации в нескольких постах. В то время как информация в одном отдельном посте может быть не идентифицирующей, информация, содержащаяся в нескольких постах, может указывать на личность пользователя в случае недостаточно тщательной модерации.

Каково значение этих данных и опасений для психиатров и других специалистов в сфере психического здоровья? Как минимум, важно понимать, что некоторые клиенты уже используют эти группы. Специалист может предпринять шаги, чтобы узнать, в этом ли дело, и, если да, то получить информацию о том, какая это интернет-группа поддержки. Есть ли в ней модератор, существуют ли в ней правила, защищающие участников, разрешается ли в этой группе обсуждение провоцирующих материалов, таких как суицидные мысли и поведение. Более того специалист может оценить влияние интернет-группы поддержки на индивида и при необходимости оказать должную поддержку и дать рекомендации.

Но должны ли специалисты активно направлять пациентов из-под своей опеки в интернет-группы поддержки больных депрессией или, наоборот, активно отговаривать их от участия? Как при любом принятии решения в тактике лечения ответ требует тщательного рассмотрения сопутствующих затрат и преимуществ стратегии, и обстоятельств и предпочтений определенного клиента. Редко существует вмешательство без какого-либо возможного риска. Существующие данные не оправдывают использование интернет-групп поддержки в качестве основного лечения. Тем не менее можно поставить вопрос об использовании интернет-групп поддержки больных депрессией в качестве дополнительного метода к обычному уходу для некоторых клиентов при условии существования адекватной защиты, безопасных сетей и установления контроля.

Каковы следующие шаги? Дальнейшее исследование должно изучить эффективность и любые потенциальные неблагоприятные последствия участия в интернет-группах поддержки не только для депрессии, но и для других проблем психического здоровья, и идентифицировать предпосылки положительных и отрицательных результатов, при каких условиях и когда они возникают. Также необходимо изучить потенциал разработки автоматизированных классификаторов для определения и обозначения постов «в группе риска»[10] для помощи провайдерам интернет-групп в обеспечении безопасности пользователей.

Более того, необходимы образовательные ресурсы для специалистов и пользователей. Обучение использованию электронных ресурсов в сфере психического здоровья, включая интернет-группы поддержки, уже доступно онлайн для австралийских специалистов как часть инициированной государством программы по внедрению электронных ресурсов в область психического здоровья. Подобные начинания требуются повсюду.

Наконец, существует острая потребность в установлении стабильного, независимого органа контроля качества для публикации доступного обзора отдельных групп поддержки, их характеристик и любых данных, связанных с ними, для пользы как специалистов, так и потенциальных пользователей. Интернет обеспечивает пользователей доступом к

международным сообществам потребителей. Необходимы глобальные инициативы для оптимизации потенциала возникающих ресурсов.

Kathleen M. Griffiths
Research School of Psychology, Australian National University, Acton, Canberra, Australia

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А.
(World Psychiatry 2017;16(3):247-248)

Библиография

1. Hedman E, Ljotsson B, Lindefors N. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012;12:745-64.
2. Fox S. Peer-to-peer healthcare. Sacramento: California Healthcare Association, 2011.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
4. Anthony W. Psychosoc Rehabil 1993;16:11-23.
5. Griffiths KM, Mackinnon AJ, Crisp DA et al. PLoS One 2012;7:e53244.
6. Griffiths MK, Calear LA, Banfield Met al. J Med Internet Res 2009;11:e41.
7. Crisp D, Griffiths K, Mackinnon A et al. Psychiatry Res 2014;216: 60-6.
8. Griffiths KM, Reynolds J, Vassallo S. JMIR Ment Health 2015;2:e14.
9. Crisp DA, Griffiths KM. JMIR Ment Health 2016;3:e4.
10. Milne DN, Pink G, Hachey B et al. CLPsych 2016 shared task: triaging content in online peer-support forums. Presented at the Third Annual Computational Linguistics and Clinical Psychology Workshop, San Diego, June 2016.

DOI:10.1002/wps.20444

Психиатрическая помощь пострадавшим в катастрофах: чего не стоит делать

За несколько десятилетий наши знания о психологическом влиянии катастроф значительно преумножились. Рука об руку с этим ростом понимания возросла и потребность в эффективных техниках вмешательств и подходов, которые ставят своей целью уменьшить последствия влияния травматических событий на психическое здоровье.

Более того, современные СМИ заставили широкую общественность узнавать обо всех катастрофах. В самом деле, редкий день проходит без сообщения о какой-либо катастрофе, рукотворной или природной, где-нибудь в мире. Поэтому общественность зачастую ожидает от властей или других ответственных организаций «каких-либо действий» с целью облегчения положения, а также снижения частоты случаев психических заболеваний, которые катастрофы неизбежно вызывают. Итак, что должно быть предпринято?

В качестве общего принципа мы повторяем то, что, к сожалению, требует частого повторения. Так же как мы считаем сложной к принятию идею о том, что существование склонного к панике общество – миф[1], нам так же сложно принять, что в целом люди более стрессоустойчивы, чем мы, специалисты, думаем о них. Будь то психиатры, политики или специалисты по планированию, существует долгая история переоценивания ранимости и недооценивания стрессоустойчивости на протяжении многих поколений[2].

К концу предыдущего века всеобщим убеждением стала необходимость психологического дебрифинга или немедленного «консультирования травмы» для людей, подвергшихся воздействию катастроф или других травмирующих событий. Кризисный дебрифинг, который стал первой техникой, разработанной в конце 1980-х гг. в США, был семиступенчатым структурированным терапевтическим вмешательством, изначально предназначенным для работников аварийных служб. Тем не менее, эти техники также часто использовались для непосредственно пострадавших от травмирующих событий. Первоначальной целью этого вмешательства, а также других форм психологического дебрифинга, была профилактика возникновения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Однако какими похвальными ни были бы цели, стало ясно, что дебрифинг – несовершенный процесс[3]. На самом деле доступные данные свидетельствуют о том, что люди, подвергшиеся психологическому дебрифингу, в перспективе имели худшее психическое здоровье, чем те, кто вовсе ему не подвергался. Данные, свидетельствующие против использования дебрифинга таковы, что, несмотря на чрезмерный энтузиазм в научно необоснованных руководствах, рутинное использование данных техник не допускается. Вместо этого, как указано в рекомендациях UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) по ведению пациентов с ПТСР, внимательное наблюдение в течение месяца после пережитого травмирующего события является лучшим методом в настоящее время.

Другой подход, который часто используется в организациях, нанимающих персонал для работы в условиях повышенной опасности (например, в военных, аварийных службах), заключается в обследовании их после выполнения обязанностей. Этот скрининг направлен на определение ранних симптомов и знаков посттравматических проблем психического здоровья для того, чтобы посоветовать или даже обязать этих индивидов, у которых обнаруживаются эти знаки, обратиться за профессиональной помощью.

Такие программы скрининга рутинно используются в вооруженных силах США, Канады и Австралии с целью охраны психического здоровья отрядов, возвращающихся с оперативного развертывания. Проводить такие программы скрининга непросто и недешево, а также есть сведения о других скринингах здоровья, что они могут вызвать значительный стресс, если люди ошибочно расцениваются как больные, когда на самом деле они здоровы[5].

Несмотря на их широкое распространение, до недавнего времени существовал определенный дефицит данных об их эффективности. Первое рандомизированное контролируемое исследование скрининга после развертывания, проведенное военными Великобритании, изучало потенциальные преимущества скрининга в примерно 10000 отрядов, возвращавшихся после напряженных операций в Афганистане[6]. Результаты исследования были таковы: через, примерно, 15 месяцев после возвращения с операции не было очевидного благоприятного воздействия скрининга с точки зрения состояния психического здоровья. Хотя в этом исследовании не было обнаружено вреда, его результаты могут вызвать вопрос о целесообразности использования таких программ скрининга в организациях, где персонал

опасается стигматизации или ограничений их деятельности, если они ответят на вопросы честно. Учитывая, что многие выздоравливают спонтанно, а другие не заболевают на протяжении длительного времени, преимущества скрининга будут всегда меньше, чем при заболеваниях с четко очерченной картиной течения, такими как, например, рак шейки матки.

Хотя скрининг населения, установленный в организациях, не доказал свою эффективность, избранные программы скрининга для людей, подверженных высокому риску, подают надежду. В свете терактов в Лондоне в 2005 были разработаны программы «Обследуй и лечи» для пострадавших в атакованных поездах и автобусах. Это разительно отличающаяся ситуация от, например, хорошо подготовленных профессионалов с установленными социальными связями, возвращающихся с задания, когда показатели возможного возникновения заболевания низки. Анализ данной программы указал на возможность привлечения к ней людей, которые не стремились другими способами получить помощь, и многих, кто нуждался в лечении, компенсируя это получаемым уходом[7].

Хотя результаты программы скрининга противоречивы, а использование дебрифинга нужно избегать, за последние десятилетия были собраны положительные выводы относительно улучшения психического здоровья после катастроф. Существуют данные, что социальная поддержка как в обществах, так и в организациях, благоприятно влияет на психическое здоровье. Например, среди военных товарищеские отношения оказались эффективны в защите психического здоровья отряда как во время выполнения задания, так и в более безопасной обстановке[8].

Социальные связи между людьми показали себя фактором защиты в общинах[9] после катастроф. Недавно программы взаимной поддержки испытывались в организациях в попытке гарантировать доступность постоянной социальной поддержки для индивидов, переживших травмирующие события. Наиболее исследованная программа – Trauma Risk Management, которая началась в Королевской морской пехоте Великобритании, а затем была адаптирована во всех вооруженных силах Великобритании, многих аварийных службах Великобритании и некоторых организациях, где работники подвержены травмам[10].

Программа Trauma Risk Management стала предметом исследований, которые показывают, что она помогает мобилизовать социальную поддержку и улучшить посттравматический поиск помощи, а также положительное влияние на отсутствие посттравматических заболеваний у персонала аварийных служб[10]. Хотя это, определенно, не панацея в случае любого травмирующего происшествия, оказалось, что системы взаимной поддержки, подобные этой программе, могут быть преимуществом в организациях, подверженных травмам.

Резюмируя вышесказанное, за последние десятилетия наука подтвердила, что лучше полагаться на поддерживающие связи между людьми в обществах и подверженных травмам организациях, чтобы ослабить психологическое влияние катастроф, чем прибегать к помощи «экспертов», которые не понимают ни вовлеченных в данную ситуацию, ни саму ситуацию, которой подверглись люди.

В конечном счете, нам следует помнить то, чему нас научили предыдущие поколения о ближайших и отсроченных реакциях на травму. С практической точки зрения срочные измерения здоровья оказываются лучшими, в то время как наши более квалифицированные психологические вмешательства проходят лучше в более поздний период времени[2].

Neil Greenberg, SimonWessely
London, London, UK

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017;16(3):249-250)

Библиография

1. Shephard B, Rubin J, Wardman J et al. J Publ Health Policy 2006;27:219-45.
2. Jones E, Woolven R, Durodie Wet al. J Soc Hist 2004;17:463-79.
3. Van Emmerik A, Kamphuis J, Hulsbosch A et al. Lancet 2002;360:766-71.
4. National Institute for Health and Care Excellence. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2005.
5. UK Panel on Breast Cancer Screening. Lancet 2012;380:1778-86.
6. Rona R, Burdett H, Khondoker Met al. Lancet 2017;389:1410-23.
7. Brewin CR, Fuchkan N, Huntley Z et al. Psychol Med 2010;40:2049-57.
8. Jones N, Seddon R, Fear N et al. Psychiatry 2012;75:49-59.
9. Jones N, Greenberg N, Wessely S. Psychiatry 2008;70:361-5.
10. Whybrow D, Jones N, Greenberg N. Occup Med 2015;65:331-6.

DOI:10.1002/wps.20445

Улучшение исхода первого психотического эпизода: обзор

Paolo Fusar-Poli[1,2], Patrick D. McGorry[3], JohnM.Kane[4]

[1]Early Psychosis: Interventions and Clinical Detection Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK, [2]OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK, [3] Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia; Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia, [4]Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; Departments of Psychiatry and Molecular Medicine, Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA

Перевод: Пикиреня Л.Ю., Пикиреня В., г. Минск; Магомедова Г.Ш., г. Москва
Редактура: к.м.н. Захарова Н.В., г. Москва.

Исход психического заболевания связан с отягощенностью семейного, социального, клинического и личностного анамнеза. Достижение благоприятного исхода – задача не только клиническая, но и социальная. Недавние успехи в научных исследованиях открывают новые возможности для улучшения исхода заболеваний, диагностированных на ранних стадиях развития. В этой статье подробно анализируются такие возможности, обобщаются современные данные с упором на современные достижения и перспективные направления клиники первого эпизода. Обсуждаются меры первичной универсальной профилактики психоза на уровне всего населения. Представлены данные исследований первичной частичной профилактики в бессимптомных подгруппах (этап 0). Подведены итоги частичной первичной профилактики у лиц с высоким риском развития психоза (этап 1), а также проблемы и ограничения ее применения в клинической практике. Обсуждаются стратегии раннего вмешательства и вторичной частичной профилактики при первом психотическом эпизоде, (этап 2) с упором на минимизацию продолжительности нелеченного психоза, улучшение ответа на лечение, повышение удовлетворенности пациентов лечением, лечение коморбидной зависимости от психоактивных веществ и предотвращение рецидивов. Стратегии раннего вмешательства и третичной профилактики во время неполного выздоровления (этап 3) дополнительно обсуждаются, в частности, в отношении преодоления резистентности к лечению, повышении уровня социального благополучия с уменьшением бремени на семью, лечения сопутствующей зависимости от психоактивных веществ, предотвращение множественных рецидивов и прогрессирования заболевания. В заключение, для улучшения исхода сложного гетерогенного психотического синдрома, необходимы комплексные модели, интегрирующие схему стадирования и скоординированные программы специализированного ухода, которые предлагают превентивные вмешательства в группах высокого риска. Только систематическое внедрение этих моделей медицинской помощи в национальные системы здравоохранения сделает эти стратегии доступными для 23 миллионов человек во всем мире, страдающих от самых тяжелых психических расстройств.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, риск психоза, клинический высокий риск, первый психотический эпизод, универсальная профилактика, избирательная профилактика, профилактика по показаниям, исходы, клиническое стадирование

(World Psychiatry 2017;16:251–265)

Психотические расстройства, такие как шизофрения, распространенны во всем мире и насчитывают более 23,6 миллионов случаев по данным на 2013 год[1]. Каждый второй человек, живущий с шизофренией, не получает должной помощи[2]. Такие показатели, как малый процент выздоровления (один из семи[3]), частая инвалидизация (11-я причина инвалидности во всем мире на 2013 год[1]) после первого психотического эпизода, не улучшались за последние семьдесят лет в рамках оказания стандартной клинической помощи[1,3]. Несмотря на то, что существующие психофармакологические методы лечения могут уменьшить проявление некоторых симптомов, они все же мало влияют на исход болезни[4].

Ежегодные национальные расходы на население, страдающего шизофренией, колеблются от 94 млн. долларов до 102 млрд. долларов по всему миру, что составляет до 1,65% от валового внутреннего продукта[5]. Кроме того, риск смертности от различных причин выше в два раза у людей с психотическими расстройствами по сравнению с общим уровнем в популяции (коэффициент риска 2,54)[6]. Таким образом, очевидно, есть четкая клиническая и социальная потребность в улучшении результатов психоза.

Современные достижения научных исследований открывают новые возможности оказания помощи для улучшения исхода, особенно, в критический период первого психотического эпизода (около 2 лет до7 и 3 года после начала психоза[8]). Далее будут подробно рассмотрены эти возможности, обобщены современные данные, с упором на последние открытия и перспективные направления исследований клиники первого эпизода.

В качестве основной концепции мы примем пересмотренный вариант схемы клинического стадирования[9] (таблица 1). В основном рассмотрение будет проходить на примере неаффективных психозов, хотя некоторые моменты могут также применяться к другим видам психозов.

ПЕРВИЧНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРЫ

Меры, применяемые в области психического здоровья, направленные на увеличение психологического благополучия, компетентности и устойчивости населения в целом, а также создание благоприятных условий жизни и комфортной атмосферы рассматриваться в настоящей статье не будут.

Первичная профилактика направлена на снижение частоты симптомов и, в конечном счете, предотвращении развития и прогрессирования психических расстройств[10]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила три категории первичной профилактики[11]: универсальная профилактика, ориентированная на население в целом или на те группы людей, в которых не было обнаружено индивидуального риска; частичная профилактика, ориентированная на отдельных лиц или группы населения с повышенным риском развития психического расстройства; и профилактика по показаниям, нацеленная на людей с высоким риском развития психического расстройства, у которых можно обнаружить минимальные признаки или симптомы – предвестники психического расстройства.

Универсальная профилактика психоза

Общая первичная профилактика должна осуществляться в форме проведения безопасных, охватывающих все насе-

Таблица 1. Модель для постановки клинической стадии психотических расстройств и определения спектра

Клиническая стадия	Определение	Цели профилактической работы	Мероприятие
0	Асимптоматический генетический риск	Преморбидная	Селективная первичная профилактика Улучшение грамотности в области психического здоровья Семейное психообразование
1a	Негативные и когнитивные симптомы	CHR-P	Показанная первичная профилактика Формальная грамотность в области психического здоровья Семейное психообразование Активное сокращение злоупотребления веществами
1b	Малые психотические симптомы	CHR-P	Показанная первичная профилактика Семейное и индивидуальное психообразование Активное сокращение злоупотребления веществами Профессиональная поддержка Психотерапия
1c	Непродолжительные ремитирующие психотические эпизоды	CHR-P	Показана первичная профилактика То же, что и для 1b Активное наблюдение
2	Развернутый FEP	Раннее полное восстановление	Раннее вмешательство и вторичная профилактика Семейное и индивидуальное психообразование Психотерапия Активное сокращение злоупотребления веществами Атипичные антипсихотики и другие препараты Профессиональная реабилитация
3a	Одиночный рецидив психотического расстройства	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 2, но с акцентом на профилактику рецидивов и признаки раннего предупреждения
3b	Множественные рецидивы	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 2, но с акцентом на долгосрочную стабилизацию
3c	Неполное восстановление после первого эпизода	Позднее / неполное восстановление	Раннее вмешательство и третичная профилактика То же, что и для 3a; применение клозапина в случае резистентности к лечению
4	Тяжелое, стойкое или ремитирующее заболевание	хроническое состояние	Сопровождающие процедуры То же, что и для 3a-c, но с акцентом на социальное участие, несмотря на существующую несостоятельность

CHR-P – clinical high risk for psychosis – высокий риск развития психоза

Таблица 2. Потенциальные кандидаты для универсальных вмешательств в рамках первичной профилактики психоза

Мероприятия	Подтверждающие данные	Мишень/объект изучения
Применение фосфатидилхолина в перинатальный период	Рандомизированное контролируемое исследование[13]	Электрофизиологические биомаркеры развития новорожденных
Мероприятия, проводимые на уровне школы	Рандомизированные контролируемые исследования[14,15]	Враждебное отношение, виктимизация, наличие предубеждений, отношение к жертвам буллинга, проявление сочувствия по отношению к жертвам буллинга
Применение N-ацетилцистеина в фетальный и неонатальный периоды	Рандомизированное контролируемое исследование[16]	Биомаркеры нейровоспаления и нейропротекции
Применение N-3 полиненасыщенных жирных кислот	Обзор[17]	Биомаркеры нейровоспаления
Применение витаминов группы A, D, B, фолиевой кислоты	Оригинальное исследование, метаанализ[18, 19]	Биомаркеры нейровоспаления
Использование сульфорафана	Обзор[20]	Биомаркеры оксидантного стресса
Пребиотики	Обзор[21]	Дисбиоз микробиоты
Мероприятия, проводимые на уровне школы	Рандомизированное контролируемое исследование, обзор[22, 23]	Злоупотребление психоактивными веществами
Физические упражнения	Оригинальные исследования[24-27]	Мозговые пластичность, структура, связность, когнитивное функционирование

ление, мероприятий, способствующие нормальному развитию. Исследования в этой области все еще находятся в зачаточном состоянии, поскольку не были выявлены точные патофизиологические механизмы, на которые они должны быть направлены[12].

Недавно провели передовое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование диетических фосфатидилхолиновых добавок, где принимали участие здоровые беременные женщины, начиная со второго триместра срока и до третьего месяца послеродового периода включительно[13]. Интервенции были направлены на корректировку задержек развития головного мозга, которые могут развиваться перинатально, и которые были выявлены с помощью электрофизиологических биомаркеров. Данные процедуры проходили без значительных побочных эффектов и доказали эффективность этого подхода.

Хотя для подтверждения этих первоначальных результатов необходимо провести более крупные исследования,

Таблица 3. Наиболее значимые факторы риска окружающей среды, подтвержденные данными метаанализа ряда литературных источников

Тип внешнего факора риска	Мета-анализ связи с психозом	Тип связи: значение (95% CI)
Наследственные факторы риска	Наследственная отягощенность психозами[29]	RR: 7,87 (4,14-14,94)
	Наследственная отягощенность аффективными расстройствами[29]	RR: 6,42 (2,20-18,78)
	Преклонный отцовский возраст[30]	RR: 2,22 (1,46-3,37)[a]
Перинатальные факторы риска	Осложнения беременности[31-33]	OR: 2,44 (1,13-5,26)[b]
	Аномальный рост и развитие плода[31, 32]	OR: 3,89 (1,40-10,84)[c]
	Осложнения при родах[31, 32]	OR: 2,21 (1,38-3,54)[d]
	Грипп при беременности[33]	RR: 1,56 (1,05-2,32)
	Время года рождения[34]	OR: 1,07 (1,05, 1,08)
Социальные факторы риска	Этническое меньшинство[35-37]	RR: 4,7 (3,3-6,8)[e]
	Статус иммигрантов первого и второго поколений[38]	IRR: 2,3 (2,0-2,7)[f]
	Урбанизация[39]	OR: 2,37 (2,01-2,81)
Поздние факторы риска	Инфекции[40-42]	OR: 2,70 (1,34-4,42)[g]
	Травма головного мозга[43]	OR: 1,65 (1,17-2,32)
	Дефицит витамина D[44]	OR: 2,16 (1,32-3,56)
	Ежедневное употребление табака[45]	OR: 2,18 (1,23-3,85)
	Злоупотребление коноплей[46]	OR: 3,90 (2,84-5,34)
	Детская травма и неблагоприятные факторы[47]	OR: 2,75 (2,17-3,47)
	События из взрослой жизни[48]	OR: 3,19 (2,15-4,75)
	Преморбидный IQ[49, 50]	OR: 4,78 (3,19-7,13)[h]

RR – соотношение рисков, OR – соотношение шансов, IRR – коэффициент заболеваемости
[a]возраст> 55, [b]гестационный возраст <37 недель, [c]масса тела при рождении <2000g, [d]использование инкубатора или реанимационного аппарата, [e]Чернокожий африканец vs Белый британец, [f]мигранты первого поколения, [g]токсоплазма гонди, hIQ <70. Некоторые из этих факторов риска могут также включать генетический компонент.

дальнейшее изучение этой области является целесообразным в ближайшие десятилетия. Возможные варианты для проведения исследования по общей профилактике психоза и собранные данные, ожидающие подтверждения в будущем, перечислены в таблице 2.

Бессимптомный (асимптоматический) генетический риск (стадия 0)

Клиническое стадирование (таблица 1) обеспечивает основу для исследований ранних преморбидных вмешательств с перспективой изменения течения развития болезни после первого психотического эпизода. Вмешательства на данном этапе могут быть нацелены на ранние факторы риска, такие как родительские, перинатальные, социальные, или более поздние факторы риска, действующие до манифестации симптомов и обращения пациента за помощью[28], более подробно факторы риска перечислены в таблице 3.

В настоящее время не существуют надежных и эффективных превентивных мер для снижения риска психоза у здоровых людей, подверженных воздействию окружающей среды[51]. Основной жизнеспособной стратегией является наблюдение и помощь детям, рожденным в семьях пациентов с шизофренией, но по данным наблюдений, психоз развивается лишь у 10% лиц из этих семей[51]. Повышение уровня грамотности в области психического здоровья в указанных группах риска может быть наиболее эффективной стратегией вмешательства, направленной на предотвращение или облегчение психоза (таблица 1).

Группа повышенного риска развития психоза (CHR-P, Clinical high risk for psychosis этап 1a-c)

Современные данные

Введение около двух десятилетий назад[55] в практику полустандартизированных интервью, выявляющих признаки и симптомы-маркеры повышенного риска развития психоза[52-54], позволило выявлять группу населения с клинически значимым высоким риском развития заболевания, до манифестации психотического заболевания (CHR-P)[56]. Эти люди, по сравнению с участниками контрольной группы, изначально имеют функциональные нарушения[57] и у них есть 20% риск (95% CI: 17% -25%) развития психоза в течение 2 лет[58]. Наиболее высокий риск приходится на первые два года инициального этапа[59] и является характерным для развития психотических расстройств, но не для возникающих спонтанно заболеваний непсихотического типа[60,61]. Тем не менее, меньше половины тех, у кого не развивается психоз, в конечном итоге перейдут в полную ремиссию (35% в общей когорте)[62], однако при последующем наблюдении у них проявляются сопутствующие заболевания (которые уже присутствовали изначально[63-65]) и функциональные нарушения[64]. Клинические мероприятия, проводимые CHR-P были признаны важными для вмешательства в развитие психоза на ранней стадии[66-68] – как, например, указано в руководящих принципах UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[69], а также стандартных программах Access and Waiting Time (AWT) Национальной службы здравоохранения Великобритании[67].

Концептуально, хотя большинство индивидов CHR-P (73%) изначально имели сопутствующее заболевание по DSM-IV[63,70], проводимые процедуры все равно считаются профилактическими[71] (показанными), поскольку эти люди были отобраны по принципу наличия ранних признаков или симптомов риска развития психоза.

Проводимые профилактические процедуры среди людей CHR-P могут улучшить исход первого эпизода психоза посредством следующих механизмов: a) отсрочить или предотвратить начало первого эпизода; b) улучшить схему получения услуг и снизить сопутствующие патологии; c) сократить время течения нелеченного психоза (DUP); и d) улучшить схему раннего выявления и снизить интенсивность/смягчить тяжесть случаев первого эпизода (вторичная профилактика).

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с CHR-P позволяет предположить, что краткосрочные (6-12 месяцев) психологические вмешательства могут вдвое снизить риск наступления заболевания на протяжении 12 месяцев[72]. Однако профилактиче-

ский эффект не распространяется на более длительный период (24 месяца и более); поэтому данные выводы следует интерпретировать с осторожностью, так как они могут указывать скорее на отсрочку наступления психоза, а не на предотвращение его возникновения. В испытаниях не было исследовано, может ли долгосрочное обеспечение целенаправленных вмешательств привести к стойкому положительному результату. Более того, три крупнейших исследования превентивных вмешательств у лиц с высоким уровнем риска развития психоза, дали отрицательные результаты, возможно, из-за низкой мощности[73-75]. В настоящее время нет одобренных превентивных мер, которые бы достоверно влияли на развитие и течение заболевания в долгосрочной перспективе[12].

Организация групп CHR-P значительно повышает уровень доверия и взаимодействия[76], что полностью удовлетворяет ее участников. Кроме того, большинство людей из CHR-P имеют коморбидные расстройства, которые сами по себе не являются поводом для обращения к специалистам общего психиатрического профиля, но формирование CHR-P групп предполагает обеспечение профессиональной помощи и поддержки как самих пациентов, так и их семей, что также улучшает течение и прогноз подобных сопутствующих заболеваний.

У пациентов, состоящих в группе CHR-P, и у которых впоследствии развивается расстройство, значительно снижена продолжительность психотического эпизода (в среднем 11 дней) по сравнению с пациентами, которые не обращались в клинику до появления первого приступа (длительность наблюдения составила приблизительно 1 год)[77]. По сравнению с пациентами, обращающимися к специалистам при первом эпизоде, пациенты, наблюдавшиеся на стадии CHR-P, реже нуждаются в госпитализации после наступления психоза (46% против 68%) и с меньшей вероятностью будут недобровольно госпитализированы в краткосрочной перспективе (30% против 62%)[77].

Наконец, организация CHR-P групп может быть полезной для выявления случаев первого эпизода и для оказания вторичной профилактики. Фактически, треть пациентов, состоявших в CHR-P, уже обнаруживали некоторые психотические расстройства при первичном обследовании[78]. Пациенты с первым эпизодом, наблюдающиеся в рамках группы CHR-P, меньше по времени находились в больнице (менее 17), были быстрее диагностированы (-74,5 дней), реже госпитализировались (коэффициент заболеваемости =0.49), и реже были принудительно госпитализированы (коэффициент риска = 0.52) по сравнению с пациентами, впервые обратившимися за помощью при возникновении первого эпизода78. Однако эти выводы могут подвергаться сомнению из-за наличия возможной систематической ошибки выборки, что обсуждается ниже.

Проблемы и перспективы решения

Даже если предположить, что эффективное профилактическое лечение, положительно влияющее на течение болезни, может быть обнаружено в следующем поколении интервенционных исследований, влияние лечения пациентов в стадии CHR-P на исход первого психотического эпизода все еще неоднозначно. Это в основном связано с тем, что потенциальные преимущества первичной профилактики на стадии CHR-P на практике ограничены сложностью выявления и лечения всех лиц, подверженных риску развития расстройства.

Как выявить CHR-P лиц из числа пациентов, получающих вторичную психиатрическую помощь?

Настоящие руководства рекомендуют, чтобы оценка CHR-P была в первую очередь предложена лицам, которые «уже страдают от психических проблем и обращаются по поводу них за помощью»[79]. Эти люди представляют собой исключительно плодотворную почву для возможностей профилактических вмешательств, поскольку они уже находятся в контакте со службами вторичного психиатрического обслуживания. К сожалению, только 5,19% от общего числа пациентов с первым психотическим эпизодом, обращающихся в службы вторичного психиатрического обслуживания, выявляются и курируются в дальнейшем как члены групп CHR-P соответствующей службой (CHR-P служба), которая несколько лет назад стала частью местной национальной системы здравоохранения[80].

Такие показатели неутешительны, так как, судя по ним, влияние CHR-P службы на исходы первого психотического эпизода минимально, и у 95% людей, неохваченных данной службой, в конечном итоге развивается психоз. Таким образом, очень важно увеличить процент населения, подверженного риску развития психоза, курируемого службой CHR-P. Недавно были разработаны и успешно внедрены интернет-ресурсы, направленные на борьбу с этой проблемой (www.psychosis-risk. net)[80]. Поскольку подавляющее большинство (91%) пациентов, курируемых в службах первого эпизода, впервые обращались к специалистам в рамках вторичной психиатрической помощи[81], использование данных ресурсов может существенно расширить возможности профилактических вмешательств для большинства лиц, подверженных риску, и повысить эффективность влияния CHR-P службы на исходы первого психотического эпизода.

Каким образом выявлять CHR-P лиц вне психиатрической службы?

Не рекомендуется использовать подход адаптированный к людям с CHR-P вне клиники или для скрининга, так как его низкое воздействие на психоз[52] приводит к существенному ухудшению выявления риска его развития[82], что способствует проведению маломощных клинических испытаний[75] и слабой клинической значимости профилактических мероприятий[52,83-85]. Например, использование оценки CHR-P среди подростков, не нуждающихся в помощи, связано с риском возникновения психоза только у 2% из них в течение 2,5 лет[86].

В то же время важно и в дальнейшем изучать пользу расширенного использования оценки CHR-P для групп населения, не нуждающихся в услугах психиатрической помощи, для повышения выявления случаев риска. Возможные решения могут включать использование мета-аналитической номограммы Фагана[52] или моделей стратификации[84], которые недавно стали использоваться для оценки степени риска для групп, проходящих анализ на CHR-P.

Эффективный подход может основываться на использовании последовательных методов тестирования[87]. Последовательное использование скрининговых инструментов и оценки CHR-P у подростков из общей когорты, не нуждающихся в помощи, могут помочь в выявлении тех, кто находятся в потенциальной группе риска развития психоза в последующие годы[88]. Последовательное тестирование соответствует модели клинических стадий и может быть дополнительно улучшено моделями первичной медико-санитарной помощи, разработанными для обеспечения доступа к ним молодым людям со школы и различных сообществ (см. https://www.headspace.org.au).

Инновационные стратегии для выявления лиц, не нуждающихся в помощи, и находящихся в группе риска развития психоза, могут также включать использование технологий интернет-здравоохранения, например, на основе семантического анализа сообщений в социальных сетях.

Возможно ли применять стратифицированные методы лечения к подгруппам CHR-P?

Успехи в этой области могут быть связаны с разработкой стратифицированных профилактических методов лечения,

направленных на различные клинические стадии CHR-P (a, b или c), которые могут иметь разные характеристики в отношении процессов и прогноза заболевания[89]. С учетом возрастающего риска (клиническая стадия 1a: 3% через 2 года[58], клиническая стадия 1b: 19% в течение 2 лет[58], клиническая стадия 1c: 39% в течение 2 лет58 и 51% в течение более 3 лет[90]) и тяжести симптомов[91] (индивиды в клинической стадии 1c формально соответствуют критериям МКБ острого психотического расстройства[92]), профилактические мероприятия для клинической стадии 1a могут быть дополнены специфической психотерапией и индивидуальным психообразованием, применяемыми для клинической стадии 1b.

Эти виды лечения могут быть также дополнены более интенсивным или пристальным мониторингом для клинической стадии 1c, которая характеризуется короткими и саморедуцирующимися психотическими эпизодами, длительность которых не превышает нескольких недель (например, длится менее 4 недель)[90]. В соответствии с моделью клинических стадий, стадия 1c является менее тяжелой по сравнению с клинической стадией 2, пациенты которой перенесли первый эпизод шизофрении, где без антипсихотического лечения невозможно перейти в состояние ремиссии и где существует более высокий риск развития рецидивов[90].

РАННЕЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И ВТОРИЧНЫЕ/ТРЕТИЧНЫЕ МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Клинически завершенный первый психотический эпизод с ранним выздоровлением (стадия 2)

Современные данные

Этап 2 объединяет острую фазу или манифест психоза, с «флоридными» психотическими симптомами (позитивная симптоматика сохраняется более четырех недель, по критериям NICE Quality Standard 10293) и раннюю фазу реконвалесценции или постпсихотическую фазу, длительностью 6-12 месяцев.

Восстановлением (recovery) принято обозначать ремиссию высокого качества – с низкими показателями тяжести позитивной и негативной симптоматики (PANSS < 3, SAPS/SANS < 3, BPRS <3), длительностью не менее 6 месяцев[94] с полным возвратом к преморбидному функционированию в основных областях повседневной жизни[95]. Раннее вмешательство и вторичные профилактические мероприятия на этапе 2 могут улучшить исход первого психотического эпизода посредством следующих механизмов: a) сокращение длительности нелеченого психотического эпизода (DUP); б) улучшение ответа на лечение; c) улучшение благосостояния, функционирования и социальных навыков с уменьшением бремени семьи; d) лечение коморбидной зависимости от психоактивных веществ e) вторичная профилактика прогрессирования заболевания.

Длительный DUP связан с плохим симптоматическим исходом, более тяжелой положительной и отрицательной симптоматикой, меньшей вероятностью ремиссии, плохим социальным функционированием и состоянием в целом, но не влияет на занятость, качество жизни или стационарное лечение[96]. Метааналитические корреляции по величине малы (r = 0,13-0,18), но стабильны[96]. Поскольку большая часть DUP связана с задержкой в получении процедур раннего вмешательства и оказанием необходимой помощи[97], в Великобритании, по крайней мере, этот фактор может изменяться даже во время клинической стадии 2. Кампании по информированию общества о психозе, включая публичное освещение и вовлечение всех его членов, включая службу направленного оказания психиатрической помощи молодежи, могут вдвое уменьшить DUP по сравнению со стандартной процедурой выявления заболевания (в среднем 104 vs. 285 дней)[97].

Помимо воздействия на DUP, вмешательство на стадии 2 может быть связано с существенным улучшением ответа на лечение. Систематический анализ литературы, обобщающий результаты рандомизированных контролируемых исследований комплексных многокомпонентных ранних вмешательств для пациентов, перенесших первый эпизод психоза, представлен в таблице 4. Многокомпонентные вмешательства были основаны на комплексном использовании антипсихотических препаратов[98-100,102,105-108], психотерапевтических методов лечения[98-100,105-108], семейной[98-100,102,105-107] и профессиональной поддержки[98,99,102,105,107]. Небольшие исследования показали отсутствие или минимальный положительный эффект указанных методов на клинический исход[99,100,110]. Крупномасштабные исследования показали значительное краткосрочное (то есть до 24 месяцев) улучшение ответа на лечение в рамках специализированных комплексных методик раннего вмешательства по сравнению со стандартной помощью на популяционном уровне. В идеале ответ на комплексные методы лечения характеризовался более низким уровнем отказа от лечения[98,102,105]; снижение позитивных[100,102,107], и негативных[100,102] и общих психопатологических[105-107] симптомов; сокращение срока госпитализации[98,107], снижение доз антипсихотических препаратов[102] и улучшение функционирования[106].

Специализированные методы вмешательства на стадии 2 связаны с большей удовлетворенностью пациентов лечением[102] и субъективной оценкой благополучия[105,106], повышением мотивации, любознательности и эмпатии (эмоционального интеллекта)[105]. Эти улучшения привели к повышению качества жизни[105] и к вовлеченности в учебу или работу[105,107], и общему снижению бремени на членов семьи[102]. Семейная терапия (Family interventions) для первого психотического эпизода является неотъемлемым компонентом лечения, может быть благоприятна в качестве отдельного способа специализированной помощи на протяжении более чем 12 месяцев для поддержки членов семьи[111].

Пагубное влияние наркозависимости на долгосрочный исход психоза хорошо известно, тяжесть зависит от дозы[112]. Имеющиеся исследования подтверждают, что можно уменьшить злоупотребление наркотиками в период первого психотического эпизода со специлизированной помощью при раннем обращении[102]. Рандомизированные контролируемые исследования рассматривают напрямую эффективность поведенческой терапии (behavioural intervention) для сокращения употребления каннабиса среди молодых людей, курируемых службой первого психиатрического звена[113,114]. Наконец, вмешательства на данном этапе имеют решающее значение для вторичной профилактики прогрессирования болезни до стадии 3, в частности для предотвращения появления второго психотического эпизода (3a). Это важно, поскольку рецидивы мешают нормальному социальному функционированию и профессиональному развитию пациентов, страдающих от первого эпизода психоза[115].

Проблемы и перспективы решения

Несмотря на то, что специализированные мероприятия для первого эпизода психоза могут значительно улучшить его последствия, и в целом их проведение носит рекомендательный характер[116], все же существуют некоторые явные сложности.

Являются ли специализированные интегрированные мероприятия раннего вмешательства эффективными в предотвращении рецидивов?

Несмотря на преимущества проведения специализированных комплексных мероприятий раннего вмешательства,

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности специализированных комплексных процедур для проведения раннего вмешательства при первом эпизоде психоза

Авторы	Вмешательство	Контроль	Группа лечения (N)	Контрольная группа (N)	Время наблюдения (месяцы)	Результат
Craig et al.[98]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (антипсихотики, когнитивно-поведенческая терапия, семейное консультирование, профессиональная помощь)	Лечение в рамках помощи сообщества	71	73	18	Разницы в рецидиве, сокращении психиатрической госпитализации и отчужденности не обнаружено
Kuipers et al.[99]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (атипичные антипсихотики, когнитивно-поведенческая терапия, вмешательство в семейные взаимоотношения, профессиональная помощь)	Лечение в рамках помощи сообщества	32	27	12	Никаких существенных преимуществ, включая психиатрическую госпитализацию не было выявлено
Grawe et al.[100] Sigrúnarson et al.[101]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование и терапия, управление кризисом в семье, когнитивная поведенческая терапия, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	30	20	24 168	В течение 24 месяцев снижены отрицательные и положительные симптомы; преимущества относительно психиатрической госпитализации или рецидивов не были выявлены. Не обнаружено существенного долгосрочного эффекта.
Petersen et al.[102] Bertelsen et al.[103] Secher et al.[104]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование, обучение навыкам социального взаимодействия, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	275	272	12, 24, 60, 120	В течение 12 месяцев сокращение госпитализации. В течение 24 месяцев наблюдалось улучшение в положительной и отрицательной симптоматике, уменьшение злоупотребления психоактивных веществ, улучшение реакции на лечение; требовалась более низкая дозировка антипсихотических препаратов, наблюдалась более высокая удовлетворенность пациентами от лечения, снижение нагрузки на семью; влияния на психиатрическую госпитализацию выявлено не было. Через 60 месяцев многие положительные эффекты исчезли; большее число пациентов стали жить независимо. В течение 120 месяцев большинство положительных эффектов уменьшилось или исчезло.
Kane et al.[105]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (семейное психообразование, индивидуальная терапия, ориентированная на психологическую устойчивость, поддержка занятости и образования, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	223	131	24	Снизилось состояние отчужденности, улучшение качества жизни, благополучия и общей психопатологии, более активное вовлечение в работу и учебу, отсутствие влияния на психиатрическую госпитализацию
Ruggeri et al.[106]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (когнитивная поведенческая терапия, работа с семьей, ведение больных, применение антипсихотиков)	Лечение в рамках помощи сообщества	272	172	9	Снижение общей тяжести симптоматики, улучшение функционирования и эмоционального благополучия; влияние на психиатрическую госпитализацию или отчуждение выявлено не было
Srihari et al.[107] Chang et al.[108]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство (применение антипсихотиков, семейное воспитание, когнитивно-поведенческая терапия, профессиональная поддержка)	Лечение в рамках помощи сообщества	60	57	24	Снижение уровня психиатрической госпитализации, положительная и общая психотическая симптоматика, улучшение уровня профессионального вовлечения, отсутствие влияния на функционирование

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности специализированных комплексных процедур для проведения раннего вмешательства при первом эпизоде психоза *(Продолжение)*

Авторы	Вмешательство	Контроль	Группа лечения (N)	Контрольная группа (N)	Время наблюдения (месяцы)	Результат
Chang et al.[109]	3-летнее специализированное интегрированное раннее вмешательство (мероприятия психосоциального спектра, когнитивно-поведенческая терапия, применение антипсихотиков)	Проведение специализированных интегрированных мероприятий на ранних стадиях в течение 2 лет и постепенное (в течение 1 года) снижение оказания помощи	82	78	12	Улучшение функционирования, снижение уровня отрицательной и депрессивной симптоматики и отчуждения, отсутствие влияния на психиатрическую госпитализацию
Ando et al.[110]	Специализированное интегрированное раннее вмешательство	Лечение в рамках помощи сообщества	34	34	9	Влияние на состояние отчуждения, функциональную ремиссию, психиатрическую госпитализацию, самоповреждения, суицидальные попытки, социальные отношения выявлено не было

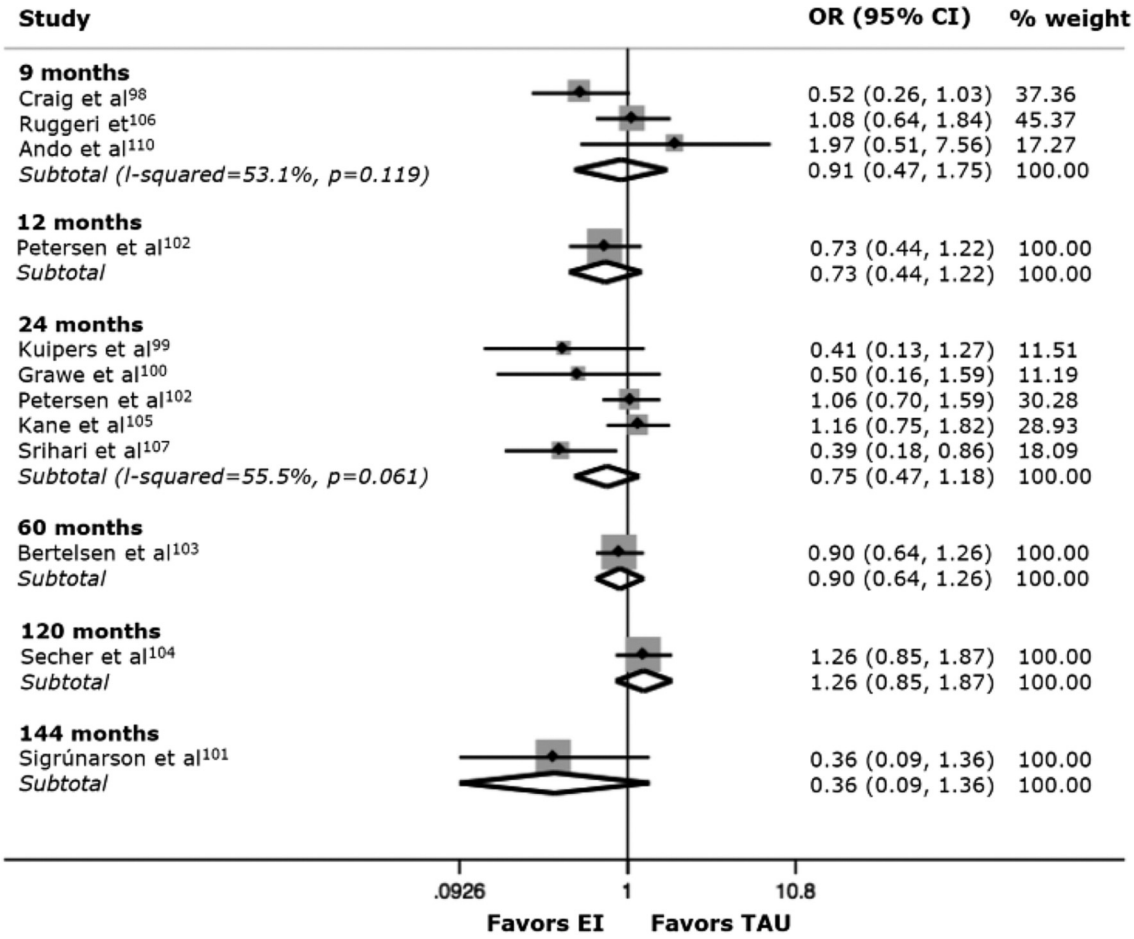

Рисунок 1. Мета-анализ риска возникновения рецидивов (повторной госпитализации) со специализированными интегрированными мероприятиями раннего вмешательства (EI) по сравнению со стандартным оказанием помощи (TAU) в сообществе. Коэффициенты относительного риска ниже 1, указывают на связь сокращенного количества рецидивов с EI, в то время как коэффициенты относительного риска выше 1 указывают на связь сокращенного количества рецидивов с TAU. Значения взяты из анализа случайных эффектов.

у многих пациентов все еще есть повышенный риск перехода ко второму эпизоду психоза, который следует после изначального выздоровления (клиническая стадия 3a). В зависимости от исследования, критерии рецидива варьируются, но наиболее распространенным в современной литературе является повторная госпитализация в психиатрическую клинику[117].

Поскольку рандомизированные контролируемые исследования являются самым лучшим методом оценки процедур по профилактике рецидивов, мы обновили ранее проведен-

ный метаанализ, который включал только три исследования, посвященные риску рецидива / госпитализации в психиатрическую клинику в рамках проведения специализированных мероприятий раннего вмешательства, и сравнили их эффективность с оказанием стандартной медицинской помощи[118]. В последний анализ мы включили 12 исследований, стратифицированных для разных этапов, как указано в таблице 4 .

Мы выявили, что средние показатели рецидивов при обычном лечении, составили 14% (95% CI: 10-20%) в течение 9 месяцев, 49% (95% CI: 29-69%) в течение 24 месяца и 76% (95 % CI: 53-90%) в течение более 10 лет, тогда как в рамках специализированных комплексных мероприятий раннего вмешательства эти показатели составили 17% (95% CI: 13-21%) в течение 9 месяцев, 38% (95% CI: 14-66%) в течение 24 месяцев и 54% (95% CI: 36-70%) в течение более 10 лет.

На рисунке 1 показано, что не было данных метаанализов касательно того, что специализированные интегрированные процедуры раннего вмешательства могли существенно улучшить соотношение шансов для рецидива по сравнению со стандартным оказанием помощи на любом этапе. Эти отрицательные результаты соответствуют натуралистическим исследованиям, которые показывают, что примерно 50% случаев рецидива первого эпизода неаффективного психоза происходят как минимум один раз (клиническая стадия 3a), а 34% имеют множественные рецидивы (клиническая стадия 3b). Комплаентность (соотношение шансов 2.9) и диагноз шизофрении (отношение шансов 2,2) были наиболее точными предикторами первого рецидива[119].

Эти результаты также согласуются с недостаточным количеством доказательств влияния антипсихотиков на предотвращение рецидивов в долгосрочной перспективе и с данными мета анализов, указывающих на то, что за последние десятилетия общий уровень долгосрочного восстановления после первого эпизода психоза по всему миру улучшился незначительно[3]. Еще многое предстоит сделать для того, чтобы разработать эффективные комплексные методы лечения третичного предотвращения рецидива при раннем психозе.

Следует ли использовать инъекции пролонгированных антипсихотических препаратов на ранних этапах?

Согласно международным принципам лечения первого эпизода психоза, для предотвращения рецидива, рекомендуется продолжать применение антипсихотических препаратов в течение как минимум 1-2 лет[120]. Самый точный мета анализ рандомизированных контролируемых исследований в отношении применения антипсихотических препаратов среди пациентов с первым эпизодом показал наличие 26% риска рецидива в терапевтической группе, по сравнению с 61% риском в плацебо контролируемой группе в течение 1 года (отношение риска = 0,47)121.

Поскольку антипсихотические препараты для предотвращения рецидива эффективны в краткосрочной перспективе, а несоблюдение режима приема препаратов является устранимым фактором риска, то при лечении психоза на клинической стадии 2 раннее введение пролонгированных инъекционных антипсихотиков является целесообразным[122]. Инъекционные пролонгированные антипсихотики превосходят плацебо не только в отношении профилактики рецидива, но и для уменьшения симптоматики у остро больных пациентов с выраженным психозом[122].

Тем не менее, согласно семи независимым мета анализам доступных рандомизированных контролируемых исследований, включающих также данные по одному случаю психоза, диагностированного недавно (только три исследования, в которых изучались пациенты с диагнозом психоза, установленного в период 1-5 лет)[123], не было обнаружено доказательств того, что инъекционные пролонги повышает эффективность профилактики рецидивов, по сравнению с пероральными антипсихотиками[124-129].

Возможно, что с помощью рандомизированных контролируемых исследований изучаются пациенты, которые не являются репрезентативными для реальной клинической практики. В то же время, данные мета анализов исследований, сравнивающих инъекционные пролонгированные антипсихотики и пероральные антипсихотики у одних и тех же пациентов, которые являются лучшим примером реальной эффективности, выявили веские доказательства превосходства инъекционных пролонгов в предотвращении случаев госпитализации (соотношение риска = 0,43)[130]. Кроме того, поскольку исследования в основном проводились на пациентах с хронической формой заболевания или на пациентах, которые болеют активным психозом уже несколько лет, эффективность инъекционных пролонгов у пациентов с первым эпизодом психоза (клиническая стадия 2) пока не определена. В целом, с точки зрения профилактики рецидивов, пролонги показали такую же эффективность, как и другие способы приема препаратов[122].

Использование пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков у пациентов с первым эпизодом психоза с явными факторами риска развития рецидива (например, с диагнозом шизофрении, несоблюдением приема оральных антипсихотиков, сопутствующими состояниями злоупотребления наркотическими веществами и низкой самооценкой) может существенно улучшить исход первого эпизода психоза.

Как долго следует проводить мероприятия раннего вмешательства?

Что касается профилактики рецидивов, большинство исследований показывают, что эффективность от мероприятий раннего вмешательства, снижается по истечении длительного времени[101,103,104], например, при последующем наблюдении в течение более чем 2 лет, однако, эти данные могут быть недостаточно точными. Вероятно, положительный эффект от интенсивного лечения на раннем этапе наблюдается только в том случае, если пациенты продолжают получать специализированную помощь (хотя остается неизвестным какой интенсивности/частоты она должна быть).

В недавнем исследовании сравнивали трехлетний и двухлетний периоды предоставления пациентам специализированной помощи. Дополнительный год значимо повлиял на негативную и позитивную симптоматику, а также на функционирование[108]. Это также согласуется с моделью клинической стадийности, в которой симптоматическая нормализация и клиническая стабилизация происходят на более ранней стадии, с последующим постепенным улучшением функциональности, которое происходит позже и для его достижения требуется значительно больше времени.

Если пациентов с первым эпизодом заболевания, которым в течение 1-2 лет оказывалась специализированная помощь в рамках раннего вмешательства, вернуть к первичной медицинской помощи или плохому психологическому сопровождению, это, вероятно, приведет к нарушению первичной эффективности и достигнутых успехов, и, таким образом, вряд ли изменит долгосрочные результаты восстановления.

В настоящее время разрабатывается комплекс процедур длительного действия, охватывающие критический 5 летний период[8,131]. В большинстве случаев, наверняка, потребуется длительное экспертное сопровождение. Что касается других вопросов относительно разнонаправленных требований и бюджетных ограничений, важно отметить, что издержки на комплексное специализированное интегрированное обслуживание, благодаря своей эффективности, превышает оказание стандартной помощи в рамках сообщества[132-134].

Шизофренический спектр vs аффективный спектр при первом эпизоде психоза: есть ли разница?

При первоначальном применении процедур для первого эпизода психоза, формулировка диагноза с точки зрения МКБ или DSM является проблематичной, поскольку клинические признаки заболевания относительно неспецифичны. Однако, согласно рекомендации NICE 1.3.4.3, если у пациента представлен психоз аффективного спектра или психоз с компонентом шизофрении, необходимо следовать различным клиническим протоколам диагностики и фармакологического лечения (например, теми, которые подходят для биполярного расстройства или депрессии)[120].

Метаанализ, охвативший 14 484 пациентов с первым эпизодом психоза и последующим наблюдением в течение 4,5 лет, выявил высокую прогностическую диагностическую стабильность психозов с шизофренией (0,93; 95% CI: 0,89-0,97) и аффективным психозом (0,84, 95% CI: 0,79-0,89), что сопоставимо также с другими клиническими диагнозами в медицине[135]. В соответствии с моделью клинической стадийности, ретроспективная диагностическая стабильность была низкой для обоих спектров (0,60), что указывает на то, что у многих пациентов с первым эпизодом психоза с пока не характерным для него спектром (например, типом психоза, который ничем больше не выделяется), в конечном итоге проявится шизофрения или аффективный психоз[135]. Поэтому наличие основного диагноза касательно спектрального оттенка шизофрении или аффективного расстройства для психоза может иметь существенное клиническое значение[136].

Персистирующие симптомы шизофрении являются мощными показателями неблагоприятного исхода (например, в течение 3137 и 10 лет[138-140]) у пациентов с первым эпизодом психоза, у которых коэффициент шансов варьируется от 5,70 до 8,86140. Первоначально поставленный диагноз шизофрении был связан с более высоким риском рецидива в течение 3 лет (соотношение шансов 2.7)[119]. Худший прогноз изначально установленного диагноза шизофрении нашел подтверждение даже в современных специализированных интегрированных методах раннего вмешательства, что предлагали ультрасовременные способы лечения для улучшения последствий первого эпизода психоза[119,140,141]. Однако, при общении с пациентами предпочтительнее использовать более широкий термин психоз, а не шизофрению, чтобы показать наличие возможности для его восстановления и различных вариантов исхода.

Как долго следует назначать антипсихотические препараты пациентам в стадии ремиссии?

Поскольку существуют убедительные доказательства эффективности применения антипсихотических препаратов в снижении краткосрочного риска рецидива, было бы разумным рекомендовать применение медикаментозного лечения для всех пациентов с первым эпизодом. Тем не менее, не до конца установлена долгосрочная эффективность лечения антипсихотиками с целью профилактики рецидивов. Кроме того, поскольку неприятие лечения обычно встречается на ранней стадии болезни и в значительной степени зависит от пациента[142], следует рассмотреть более эффективные альтернативные методы[143]. Наконец, причинами для беспокойства можно считать то, что кардиометаболические факторы риска и аномалии присутствуют на ранней стадии болезни и связаны как с психическим расстройством и соответствующим ему, нездоровым образом жизни, так и применением антипсихотических препаратов[144], а также с легкими экстрапирамидными симптомами[145].

Вследствие данных рассуждений, длительное применение антипсихотиков было поставлено под сомнение[146], а прекращение приема антипсихотических препаратов через 1-2 года частично рекомендовано некоторыми клиническими руководствами[147]. В двух недавних исследованиях был рассмотрен этот вопрос, здесь сравнивали стратегии продолжения лечения и стратегии прекращения лечения. В краткосрочной перспективе (в течение первых 3 лет) риск рецидива был вдвое выше в группе прекращения по сравнению с группой продолжающегося лечения[145,148]. Однако, в более долгосрочной перспективе (в течение 7 лет) риск рецидива был приблизительно одинаковый (62% в группе сокращения / прекращения лечения vs. 69% в группе сохранения)[145].

Несмотря на некоторые важные методологические ограничения[136], было дополнительно установлено, что показатели восстановления и функциональной ремиссии в группе прекращения были вдвое выше, чем в группе продолжения приема препаратов[145]. Важно отметить, что пациенты, участвующие в этих исследованиях, имели клиническую или функциональную ремиссию продолжительностью в 6145 или 18148 месяцев (т.е., клиническая стадия 2). Прерывание лечения антипсихотиками до наступления ремиссии (например, для клинической стадии 3) означает, что больше времени уйдет на восстановление и что появится риск позднего рецидива[149,150].

В целом, приведенные данные показывают, что действие антипсихотиков в основном симптоматично и вряд ли изменит течение расстройства, и поэтому существует вероятность, что их применение может отсрочить, но не предотвратить рецидив[12]. Фактически, более длительные периоды лечения антипсихотическими препаратами до их отмены не уменьшают риск развития рецидива[143], возвращая симптоматику рецидива в более тяжелую степень, характерную для первого психотического эпизода[143].

Согласно существующей противоречивой информации по рассматриваемой теме, снижение интенсивности лечения на стадии 2 может быть целесообразным только для подгруппы пациентов, которые достигли клинической ремиссии[94] и не находятся в стадии высокого риска развития рецидива. Трудность заключается в возможности выявления лиц с невысоким риском до рассмотрения вопроса о сокращении для них лечения[151]. Таким образом, для разработки более точных моделей стратификации для этих пациентов, необходимо проведение дальнейшего исследования, принимая во внимание наиболее сильные факторы риска развития рецидива: более длительная фаза нелеченого психоза, мужской пол, плохое функционирование и образование, а также диагноз шизофрении[152,153].

Недавно проведенный метаанализ показал, что риск рецидива у пациентов с диагнозом шизофрения, достигших клинической ремиссии, а затем прекративших прием антипсихотических препаратов, составил 78% через 24 месяца и 84% в течение более 36 месяцев[90]. Соответственно, было предложено не применять стратегию прекращения приема лечения на пациентах с первым эпизодом психоза, у которых изначально была диагностирована шизофрения[152].

Тем не менее, для безопасного внедрения методов прекращения приема лечения в клиническую практику, необходимо проведение последующих перекрестных и перепроверяемых исследований в будущем. Решением может стать использование психотерапии как в группах прекращения, так и продолжающегося медикаментозного лечения, что может быть более целесообразной и эффективной альтернативой для пациентов, которые решили не принимать антипсихотические препараты[154].

Неполная ремиссия после первого эпизода (стадия 3)

Современные данные

Критический период после начала психоза приходится на клиническую стадию 3. Существует три формы неполной ремиссии: а) рецидив после формирования стойкой ремис-

сии (клиническая стадия 3a); b) множественные рецидивы после устойчивой ремиссии (клиническая стадия 3b); c) отсутствие возврата к преморбидному функционированию и сохранение остаточной симптоматики (клиническая стадия 3c).

Ранние вмешательства и третичные профилактические процедуры на стадии 3 могут улучшить исход первого эпизода психоза посредством следующих механизмов: a) воздействие на резистентность к лечению; b) улучшение общего благополучия и социальных навыков с уменьшением нагрузки на семью; c) лечение сопутствующего злоупотребления психоактивными веществами; d) предотвращение множественных рецидивов и прогрессирования заболевания.

Отсутствие ответа на прием двух разных антипсихотических препаратов, полученных в терапевтических дозах и достаточной продолжительностью[155] означает, что индивид является резистентным к лечению и, таким образом, может находиться в клинической стадии 3c. Приблизительно 30% пациентов с первым эпизодом психоза проявляют слабую реакцию на антипсихотические препараты[156]. Раннее выявление случаев резистентности к лечению и назначение клозапина[157] на данной стадии может иметь благотворное влияние на исход болезни, так как сохранили бы личные и социальные аспекты жизни пациентов[114,158,159]. Мероприятия раннего вмешательства, которые могут улучшить общее благополучие, функционирование и социальные навыки с уменьшением нагрузки на семью, а также на лечение сопутствующего злоупотребления наркотических веществ, аналогичны тем, что характерны для клинической стадии 2.

Предположения о том, что психотические обострения представляют собой активные периоды патологического процесса, который ведет к прогрессированию заболевания («нейротоксическая гипотеза психоза») не всегда верно, эмпирические данные, подтверждающие прогрессирование заболевания после каждого рецидиваносят ограниченный характер[143]. Механизмы токсического воздействия/негативного воздействия не были описаны[160], а подтверждающие данные являются противоречивыми[161]. С одной стороны, на основании ограниченных данных время ремиссии для второго и третьего эпизодов является более длительным[162] прекращение лечения[163], и эффективная дозировка[164] выше во время последующих эпизодов по сравнению с первым (предполагая снижение эффективности антипсихотических препаратов при повторном введении после рецидива болезни); и длительность рецидива (но не частота) связаны с изменениями в сером веществе головного мозга[165]. С другой стороны, как только возобновляется лечение антипсихотиками после рецидива, симптоматика пациентов возвращается на исходный уровень14[8], а модель ответа на лечение после одного и нескольких эпизодов не отличается и сильно варьируется[163,166]. Например, внезапная неэффективность лечения после рецидива проявляется в 16% случаев первого эпизода и в 14% случаев с несколькими эпизодами соответственно[163,166], подтверждая более ранний вывод о том, что 1 из 6 пациентов не смогли восстановиться после каждого из своих первых четырех рецидивов, независимо от того, какой характер они имели[167]. Наконец, некоторые пациенты (23%) могут быть резистентными к лечению в начале заболевания, перед первым рецидивом[168].

Важно отметить, что несмотря на противоречивые утверждения в отношении прогрессирования заболевания после каждого рецидива ясно, что каждый рецидив представляет собой травматичный опыт, связанный с потенциально серьезными психосоциальными и функциональными последствиями, которые влияют на качество жизни пациента и того, кто за ним ухаживает. К сожалению, не были разработаны и утверждены точные мероприятия для третичной профилактики прогрессирования заболевания со стадии 3a в стадию 3b (предотвращение повторения рецидивов), поскольку повторные рецидивы не всегда зависят от устранимых факторов риска, такими как несоблюдение режима лечения[119]. Также, нет одобренных методов лечения, для предотвращения прогрессирования заболевания в клиническую стадию 4. В целом, эти данные соответствуют ограниченным доказательствам в отношении протективного профилактического действия антипсихотиков на рецидивы в долгосрочной перспективе, и подчеркивают явную необходимость в дальнейших проспективных исследованиях касательно роли рецидива в прогрессировании заболевания при раннем психозе.

Проблемы и перспективы решения

Новый тест для выявления негативной реакции на антипсихотические препараты и сокращение времени задержки применения клозапина

Недавние исследования показывают, что среди резистентных к лечению пациентов с первым эпизодом шизофрении, 70% никогда не были в состоянии симптоматической ремиссии со времени первого проявления их резистентности, тогда как 30% достигли симптоматической ремиссии до развития резистентности в течение первых 5 лет болезни[168]. Поэтому в большинстве случаев на резистентность к лечению следует начинать воздействовать с помощью клозапина еще на ранней стадии ее проявления, особенно с учетом того, что раннее лечение клозапином является эффективным[157], и что худший исход болезни наблюдаются при задержке его применения[169]. В службах психического здоровья средняя задержка начала использования клозапина составляет 4 года[170].

Еще одной возможностью для того, чтобы ускорить прием клозапина пациентам, устойчивых к лечению, может быть использование диагностического теста для прогнозирования возможного отсутствия реакции на антипсихотические препараты. Мета-анализ 34 исследований (N = 9,460) выявил, что 20% снижение показателей PANSS или BPRS на 2 неделе антипсихотического лечения спрогнозировало отсутствие реакции в течение 12 недель с клинической диагностической величиной 86% и положительной прогностической ценностью 90%[171]. Использование этого теста для мероприятий раннего вмешательства может помочь с более ранним переходом на второй антипсихотик (в идеале на инъекционные пролонгированные антипсихотики у пациентов с факторами риска развития рецидива) и, следовательно, минимизировать задержку приема клозапина.

Также использование теста смогло бы помочь в выявлении резистентных к лечению пациентов на начальном этапе. Изучение этой области находятся в зачаточном состоянии, но недавнее исследование показало, что есть возможность определить прогностические факторы шизофрении, резистентной к лечению[172].

Можем ли мы предотвратить негативную симптоматику?

Наличие ярко выраженной негативной симптоматики с первых стадий заболевания является одним из самых точных показателей неблагоприятного исхода у пациентов с первым эпизодом[173,174]. Наличие негативной симптоматики у пациента приводит к развитию резистентности к лечению в два раза чаще, чем наличие позитивной[140]. Недавний мета-анализ показал, что доступное лечение негативной симптоматики не эффективно в аспекте достижения клинически значимой ремиссии[175].

Низкий уровень социального функционирования, симптомы дезорганизации и диагноз шизофрении являются основными факторами риска, которые можно использовать для выявления пациентов с первым эпизодом, у которых есть риск развития негативных симптомов[140]. Развитие

негативной симптоматики также повышается при более длительном нелеченом психозе[176], поэтому предполагается, что программы, направленные на сокращение нелеченого психоза, могут снизить преобладание негативных симптомов и улучшить прогноз первого эпизода психоза[177].

ОГРАНИЧЕНИЯ МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ

Стадийные модели широко используются в онкологии, поскольку стадия заболевания определяется четкими патофизиологическими границами, связанными с дискретными изменениями риска смертности и выбора соответствующего лечения[174,178]. Напротив, на примере увеличения желудочков (мозга – прим. переводчика) подчеркивается отсутствие целесообразности современных нейробиологических измерений для прогнозирования и выбора способа лечения при психозе[179]. Переход с клинической на патофизиологическую стадию при психозе все еще невозможен.

Вариативность тяжести рака в границах одной стадии стадии (например, в размере опухоли или в количестве метастазов) имеет меньшее влияние на прогноз и лечение, чем колебания между самими стадиями. Этого нельзя сказать о психозе, где существенная роль на каждой стадии заболевания отводится высокой гетерогенности и изменчивости (например, на стадии 2)[58]. Для того, чтобы оценить целесообразность использования предлагаемых дискретных стадий, необходимо получить убедительные доказательства их клинической пользы (например, от стадии 3 к стадии 4)[178, 180].

НА ПУТИ К МЕЖДУНАРОДНОЙ КООРДИНИРОВАННОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ ДЛЯ РАННЕГО ПСИХОЗА

В заключение мы хотим подчеркнуть, что для улучшения исхода такого сложного гетерогенного синдрома, как психоз, необходимо повсеместно внедрять комплексные модели, интегрирующие схемы клинической стадийности и координированные программы специализированной помощи[133], которые предлагают превентивные вмешательства для лиц, находящихся в группе высокого риска, выявленных на ранних стадиях расстройства[181].

Возможно улучшение последствий первого эпизода психоза посредством проведения подходящих для каждой стадии мероприятий, которые должны иметь полномасштабный характер[182], то есть варьироваться от универсальной профилактики психоза и стратегий преодоления резистентного к лечению психоза, до трансдиагностики, т. е. охватывать более обширный спектр клинической стадии 1 и спектр психоза на клинической стадии 2.

Несмотря на то, что мы подробно описали основные клинические стратегии для улучшения результатов на каждой клинической стадии, очевидно, что только систематическое внедрение этих экономически оправданных[132] моделей медицинской помощи в национальных системах здравоохранения, сделает эти стратегии доступными для 23 миллионов людей во всем мире, которые страдают от самых тяжелых психических расстройств.

Библиография

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators . Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with dis ability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:743-800.
2. World Health Organization . Schizophrenia. www.who. int/mental_health/management/schizophrenia/en/.
3. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. Schizophr Bull 2013;39: 1296-306.
4. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov 2016;5:485-51.
5. Chong HY, Teoh SL, Wu DB et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:357-73.
6. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2015;72:334-41.
7. McGlashan TH. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. Br J Psychiatry 1998;172(Suppl. 33):3-6.
8. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry 1998;172(Suppl. 33):53-9.
9. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:616-22.
10. Gordon R. An operational classification of disease prevention. Publ Health Rep 1983;98:107-9.
11. World Health Organization. Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. Geneva: World Health Organization, 2004.
12. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nat Rev Drug Discov 2016;15: 485-515.
13. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. Am J Psychiatry 2013;170:290-8.
14. Waasdorp TE, Bradshaw CP, Leaf PJ. The impact of school-wide positive behavioral interventions and supports on bullying and peer rejection: a randomized controlled effectiveness trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:149-56.
15. Nocentini A, Menesini E. KiVa Anti-Bullying Program in Italy: evidence of effectiveness in a randomized control trial. Prev Sci 2016;17:1012-23.
16. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM et al. Fetal and neonatal effects of N-acetylcysteine when used for neuroprotection in maternal chorioamnionitis. J Pediatr 2016;168:67-76.
17. Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C et al. N-3 Polyunsaturated fatty acids through the lifespan: implication for psychopathology. Int J Neuropsychopharmacol (in press).
18. Dawson SL, Bowe SJ, Crowe TC. A combination of omega-3 fatty acids, folic acid and B-group vitamins is superior at lowering homocysteine than omega-3 alone: a meta-analysis. Nutr Res 2016;36: 499-508.
19. Kurtys E, Eisel UL, Verkuyl JM et al. The combination of vitamins and omega-3 fatty acids has an enhanced anti-inflammatory effect on microglia. Neurochem Int 2016;99:206-14.
20. Do KQ, Cuenod M, Hensch TK. Targeting oxidative stress and aberrant critical period plasticity in the developmental trajectory to schizophrenia. Schizophr Bull 2015;41:835-46.
21. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G et al. The “psychomicro-biotic”: targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. Pathol Biol 2015;63:35-42.
22. Patnode CD, O'Connor E, Rowland M et al. Primary care behavioral interventions to prevent or reduce illicit drug use and nonmedical pharmaceutical use in children and adolescents: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014;160:612-20.
23. Vogl LE, Newton NC, Champion KE et al. A universal harm-minimisation approach to preventing psychostimulant and cannabis use in adolescents: a cluster randomised controlled trial. Subst Abuse Treat Prev Policy 2014;9:24.
24. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002;25:295-301.
25. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. Nature 2004;427:311-2.
26. Douw L, Nieboer D, van Dijk BW et al. A healthy brain in a healthy body: brain network correlates of physical and mental fitness. PLoS One 2014;9:e88202.
27. Lee TM, Wong ML, Lau BW et al. Aerobic exercise interacts with neurotrophic factors to predict cognitive functioning in adolescents. Psychoneuroendocrinology 2014;39:214-24.
28. 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 2016;40:65-75.

29. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in off-spring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. Schizophr Bull 2014;40:28-38.
30. Torrey EF, Buka S, Cannon TD et al. Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? Schizophr Res 2009;114:1-5.
31. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiatry 2002;159:1080-92.
32. Geddes JR, Verdoux H, Takei N et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. Schizophr Bull 1999;25:413-23.
33. Cai L, Wan CL, He L et al. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. Med Chem 2015;11:676-82.
34. Davies G, Welham J, Chant D et al. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophr Bull 2003;29:587-93.
35. Bosqui TJ, Hoy K, Shannon C. A systematic review and meta-analysis of the ethnic density effect in psychotic disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2014;49:519-29.
36. Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2015;50:1039-55.
37. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. PLoS One 2012;7:e31660.
38. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. Psychol Med 2011;41:897-910.
39. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM et al. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. Schizophr Bull 2012;38: 1118-23.
40. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C et al. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. Schizophr Res 2012;139:161-8.
41. Arias I, Sorlozano A, Villegas E et al. Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2012;136:128-36.
42. Sutterland AL, Fond G, Kuin A et al. Beyond the association. Toxoplasma gondii in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2015;132: 161-79.
43. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. Schizophr Bull 2011;37:1104-10.
44. Valipour G, Saneei P, Esmaillzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3863-72.
45. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM et al. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2015;2:718-25.
46. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. Schizophr Bull 2016;42:1262-9.
47. 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.
48. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. Schizophr Bull 2013;39:740-7.
49. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. Am J Psychiatry 2008;165:579-87.
50. Khandaker GM, Barnett JH, White IR et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res 2011;132:220-7.
51. Seidman LJ, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: is it time for interventions in the premorbid phase? Schizophr Bull 2015;41:795-800.
52. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? Meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. World Psychiatry 2015;14:322-32.
53. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Towards a standard psychometric diagnostic interview for subjects at ultra high risk of psychosis: CAARMS versus SIPS. Psychiatry J 2016:7146341.
54. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. Evidence-Based Mental Health 2016;19:10-5.
55. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA et al. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. Schizophr Bull 1996;22: 283-303.
56. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. JAMA Psychiatry 2013;70:107-20.
57. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just a state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in subjects at high clinical risk for psychosis. Br J Psychiatry 2015;207:198-206.
58. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of risk for psychosis within subjects at clinical high risk: meta-analytical stratification. JAMA Psychiatry 2016;73:113-20.
59. Kempton M, Bonoldi I, Valmaggia L et al. Speed of psychosis progression in people at ultra high clinical risk: a complementary meta-analysis. JAMA Psychiatry 2015;72:622-3.
60. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the at risk mental state (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. Eur Psychiatry 2017;42:49-54.
61. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. Schizophr Bull 2015;41:1066-75.
62. Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A et al. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. Psychiatry Res 2013;209:266-72.
63. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. Schizophr Bull 2014;40:120-31.
64. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. J Affect Disord 2016;203:101-10.
65. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. Am J Psychiatry 2015;172:249-58.
66. National Health Service England . Mental health access and waiting time standards. London: National Health Service England, 2014.
67. National Health Service England. Achieving better access to mental health services by 2020. London: National Health Service England, 2014.
68. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? Annu Rev Clin Psychol 2014;10: 155-92.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. www.nice.org.uk.
70. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. JAMA Psychiatry 2013;70:793-802.
71. O'Connell M, editor; , Boat T, editor; , Warner K, editor. (eds). Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academies Press, 2009.
72. van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. Schizophr Res 2013;149:56-62.
73. McGorry P, Nelson B, Markulev C et al. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders. JAMA Psychiatry 2017;74:19-27.
74. Morrison AP, French P, Stewart SL et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. BMJ 2012;344:e2233.
75. McFarlane WR, Levin B, Travis L et al. Clinical and functional outcomes after 2 years in the early detection and intervention for the prevention of psychosis multisite effectiveness trial. Schizophr Bull 2015;41:30-43.
76. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in south London (OASIS), 2001–2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. Eur Psychiatry 2013;28:315-26.
77. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. Br J Psychiatry 2015;207:130-4.
78. Fusar-Poli P, Diaz-Caneja CM, Patel R et al. Services for people at high risk improve outcomes in patients with first episode psychosis. Acta Psychiatr Scand 2016;133:76-85.

79. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. Eur Psychiatry 2015;30:405-16.
80. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. JAMA Psychiatry 2017;74:493-500.
81. Birchwood M, Connor C, Lester H et al. Reducing duration of untreated psychosis: care pathways to early intervention in psychosis services. Br J Psychiatry 2013;203:58-64.
82. Fusar Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis predic-tion do not work well outside clinical samples and what to do about it. World Psychiatry 2017;16:212-3.
83. 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.
84. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. JAMA Psychiatry 2016;73:1260-7.
85. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Addington J. Intensive community outreach for those at ultra high risk of psychosis: dilution, not solution. Lancet Psychiatry 2016;3:18.
86. Michel C, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. What becomes of risk symptoms in the community? 2.5 year follow-up findings of the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. Early Interv Psychiatry 2016;10(S1):129.
87. 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.
88. Calkins M, Moore T, Satterthwaite T et al. Persistence of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: a prospective two year follow-up. World Psychiatry 2017;16:62-76.
89. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. Schizophr Bull 2017;43:44-7.
90. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:211-20.
91. Carrion R, Correll C, Auther A et al. A severity-based clinical staging model for the psychosis prodrome: longitudinal findings from New York RAP study. Schizophr Bull 2017;43:64-74.
92. 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.
93. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder, psychosis and schizophrenia in children and young people. www.nice.org.uk.
94. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 2005;162:441-9.
95. Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ et al. Clinical recovery in first-episode psychosis. Schizophr Bull 2009;35:362-9.
96. Penttila M, Jaaskelainen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2014;205:88-94.
97. Connor C, Birchwood M, Freemantle N et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis: the results of a proof-of-principle, quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis. BMC Psychiatry 2016;16:127.
98. Craig TK, Garety P, Power P et al. The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. BMJ 2004;329:1067.
99. Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S et al. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2004;39:358-63.
100. Grawe RW, Falloon IR, Widen JH et al. Two years of continued early treatment for recent-onset schizophrenia: a randomised controlled study. Acta Psychiatr Scand 2006;114:328-36.
101. Sigrúnarson V, Grawe RW, Morken G. Integrated treatment vs. treatment-as-usual for recent onset schizophrenia; 12 year follow-up on a randomized controlled trial. BMC Psychiatry 2013;13:200.
102. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. BMJ 2005;331:602.
103. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multi-center trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry 2008;65:762-71.
104. Secher RG, Hjorthoj CR, Austin SF et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. Schizophr Bull 2015;41:617-26.
105. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE Early Treatment Program. Am J Psychiatry 2016;173:362-72.
106. Ruggeri M, Bonetto C, Lasalvia A et al. Feasibility and effectiveness of a multi-element psychosocial intervention for first-episode psychosis: results from the cluster-randomized controlled GET UP PIANO trial in a catchment area of 10 million inhabitants. Schizophr Bull 2015;41:1192-203.
107. Srihari VH, Tek C, Kucukgoncu S et al. First-episode services for psychotic disorders in the U.S. public sector: a pragmatic randomized controlled trial. Psychiatr Serv 2015;66:705-12.
108. Chang WC, Chan GH, Jim OT et al. Optimal duration of an early intervention programme for first-episode psychosis: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2015;206:492-500.
109. Chang WC, Kwong VW, Chan GH et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomized-controlled trial on extended early intervention in Hong Kong. Schizophr Res 2016;173:79-83.
110. Ando S, Nishida A, Koike S et al. Comprehensive early intervention for patients with first-episode psychosis in Japan (J-CAP): nine-month follow-up of randomized controlled trial. Early Interv Psychiatry 2016;8(S1):1-180.
111. Chien WT, Thompson DR, Lubman DI et al. A randomized controlled trial of clinician-supported problem-solving bibliotherapy for family caregivers of people with first-episode psychosis. Schizophr Bull 2016;42:1457-66.
112. Schoeler T, Petros N, Di Forti M et al. Association between continued cannabis use and risk of relapse in first-episode psychosis: a quasi-experimental investigation within an observational study. JAMA Psychiatry 2016;73:1173-9.
113. Johnson S, Sheridan Rains L, Marwaha S et al. A randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a contingency management intervention compared to treatment as usual for reduction of cannabis use and of relapse in early psychosis (CIRCLE): a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2016;17:515.
114. Edwards J, Elkins K, Hinton M et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. Acta Psychiatr Scand 2006;114:109-17.
115. Penn DL, Waldheter EJ, Perkins DO et al. Psychosocial treatment for first-episode psychosis: a research update. Am J Psychiatry 2005;162:2220-32.
116. Nordentoft M, Rasmussen JO, Melau M et al. How successful are first episode programs? A review of the evidence for specialized assertive early intervention. Curr Opin Psychiatry 2014;27:167-72.
117. Gleeson JF, Alvarez-Jimenez M, Cotton SM et al. A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. Schizophr Res 2010;119:79-88.
118. Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. Schizophr Bull 2011;37:619-30.
119. Pelayo-Teran JM, Gajardo Galán VG, de la Ortiz- García de la Foz V et al. Rates and predictors of relapse in first-episode non-affective psychosis: a 3-year longitudinal study in a special-ized intervention program (PAFIP). Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017;267:315-23.
120. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. www.nice.org.uk.
121. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:2063-71.
122. Correll CU, Citrome L, Haddad PM et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. J Clin Psychiatry 2016;77(Suppl. 3):1-24.
123. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for the prevention of relapse in patients with recent-onset psychotic disor-

ders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Psychiatry Res 2016;246:750-5
124. Ostuzzi G, Bighelli I, So R et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. Schizophr Res 2017;183:10-21.
125. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. Schizophr Res 2016;176:220-30.
126. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality risk associated with long-acting injectable antipsychotics: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. Schizophr Bull 2016;42:1438-45.
127. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophr Bull 2014;40:192-213.
128. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 2013;28:57-66.
129. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. Br J Psychiatry 2009;195(Suppl. 52):S20-8.
130. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. J Clin Psychiatry 2013;74:957-65.
131. Lutgens D, Iyer S, Joober R et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. BMC Psychiatry 2015;15:22.
132. Rosenheck R, Leslie D, Sint K et al. Cost-effectiveness of comprehensive, integrated care for first episode psychosis in the NIMH RAISE Early Treatment Program. Schizophr Bull 2016;42:896-906.
133. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M et al. Early intervention services in psychosis: from evidence to wide implementation. Early Interv Psychiatry 2016;10:540-6.
134. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. Early Interv Psychiatry 2016;10:144-51.
135. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. Diagnostic stability of ICD/DSM first episode psychosis diagnoses: meta-analysis. Schizophr Bull 2016;42:1395-406.
136. Catts SV, O'Toole BI. The treatment of schizophrenia: can we raise the standard of care? Aust N Z J Psychiatry 2016;50:1128-38.
137. Chang WC, Lau ES, Chiu SS et al. Three-year clinical and functional outcome comparison between first-episode mania with psychotic features and first-episode schizophrenia. J Affect Disord 2016;200:1-5.
138. Friis S, Melle I, Johannessen JO et al. Early predictors of ten-year course in first-episode psychosis. Psychiatr Serv 2016;67:438-43.
139. Heslin M, Lappin JM, Donoghue K et al. Ten-year outcomes in first episode psychotic major depression patients compared with schizophrenia and bipolar patients. Schizophr Res 2016;176:417-22.
140. Austin SF, Mors O, Budtz- Jorgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. Schizophr Res 2015;168:84-91.
141. Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. Psychol Med 2014;44:2713-26.
142. Dixon LB, Holoshitz Y, Nossel I. Treatment engagement of individuals experiencing mental illness: review and update. World Psychiatry 2016;15:13-20.
143. Emsley R, Chiliza B, Asmal L et al. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry 2013;13:50.
144. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. JAMA Psychiatry 2014;71:1350-63.
145. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2013;70:913-20.
146. Murray RM, Quattrone D, Natesan S et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? Br J Psychiatry 2016;209:361-5.
147. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. Schizophr Res 2012;134:219-25.
148. Mayoral-van Son J, de la Foz VO, Martinez-Garcia O et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. J Clin Psychiatry 2016;77:492-500.
149. Winton-Brown TT, Elanjithara T, Power P et al. Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis. Schizophr Res 2017;179:50-6.
150. Karson C, Duffy RA, Eramo A et al. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:57-67.
151. McGorry P, Alvarez-Jimenez M, Killackey E. Antipsychotic medication during the critical period following remission from first-episode psychosis: less is more. JAMA Psychiatry 2013;70:898-900.
152. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. Beyond clinical remission in first episode psychosis: thoughts on antipsychotic maintenance vs. guided discontinuation in the functional recovery era. CNS Drugs 2016;30:357-68.
153. Di Capite S, Upthegrove R, Mallikarjun P. The relapse rate and predictors of relapse in patients with first-episode psychosis following discontinuation of antipsychotic medication. Early Interv Psychiatry (in press).
154. Morrison AP, Turkington D, Pyle M et al. Cognitive therapy for people with schizophrenia spectrum disorders not taking antipsychotic drugs: a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2014;383:1395-403.
155. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29.
156. Harvey PD, Rosenthal JB. Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016;70:111-6.
157. Agid O, Arenovich T, Sajeev G et al. An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. J Clin Psychiatry 2011;72:1439-44.
158. Kreyenbuhl JA, Medoff DR, McEvoy JP et al. The RAISE Connection Program: psychopharmacological treatment of people with a first episode of schizophrenia. Psychiatr Serv 2016;67:1300-6.
159. Williams R, Malla A, Roy M et al. What is the place of clozapine in the treatment of early psychosis in Canada? Can J Psychiatry 2017;62:109-14.
160. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. World Psychiatry 2015;14:94-6.
161. Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. Schizophr Res 2013;148:117-21.
162. Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1996;14(Suppl. 3):13S-21S.
163. Emsley R, Oosthuizen P, Koen L et al. Comparison of treatment response in second-episode versus first-episode schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2013;33:80-3.
164. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. Arch Gen Psychiatry 1991;48:739-45.
165. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. Am J Psychiatry 2013;170:609-15.
166. Emsley R, Nuamah I, Hough D et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. Schizophr Res 2012;138:29-34.
167. Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull 1998;24:75-85.
168. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. Psychol Med 2016;46:3231-40.

169. Ucok A, Cikrikcili U, Karabulut S et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2015;30:290-5.
170. Howes OD, Vergunst F, Gee S et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. Br J Psychiatry 2012;201:481-5.
171. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. Am J Psychiatry 2015;172:617-29.
172. Wimberley T, Stovring H, Sorensen HJ et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. Lancet Psychiatry 2016;3:358-66.
173. Diaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodriguez-Quiroga A et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. NPJ Schizophr 2015;1:14005.
174. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. World Psychiatry 2014;13:211-23.
175. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. Schizophr Bull 2015;41:892-9.
176. Galderisi S, Mucci A, Bitter I et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. Eur Neuropsychopharmacol 2013;23:196-204.
177. Melle I, Larsen TK, Haahr U et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. Arch Gen Psychiatry 2008;65:634-40.
178. Mathalon DH. Challenges associated with application of clinical staging models to psychotic disorders. Biol Psychiatry 2011;70:600-1.
179. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. Acta Psychiatr Scand 2016;134:207-24.
180. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? Can J Psychiatry 2017;62:115-22.
181. McGorry PD. Pre-emptive intervention in psychosis: agnostic rather than diagnostic. Aust N Z J Psychiatry 2011;45:515-9.
182. Leguay D. Advocacy for the establishment of a comprehensive strategy to reduce the "burden" of schizophrenic disorders. Encephale 2016;42:476-83.

DOI:10.1002/wps.20446

Каковы ключевые ингредиенты оптимальной психосоциальной терапии пациентов, перенесших первый психотический эпизод?

Fusar-Poli et al[1] в своем комплексном обзоре известного и нового в лечении первого психотического эпизода предлагают интригующую организационную модель и освещают некоторые сложные вопросы в данной области. Однако одна тема, которой они уделяют сравнительно малое внимание – это определение ключевых компонентов психосоциальной терапии, которая жизненно необходима для всесторонней специализированной помощи этим людям.

Так же как фармакологи должны адаптировать свои знания из опыта долгосрочного лечения пациентов к тем, кто переносит первый психотический эпизод, исследователи в психосоциальной сфере должны приспосабливать вмешательства, эффективные для тех, кто болеет годами, так, чтобы они отвечали потребностям тех, кто получает лечение впервые. В этом комментарии мы коротко описываем две ключевых проблемы, которые все еще надо решить для определения оптимальной психосоциальной терапии людей, переживающих первый психотический эпизод.

Первая ключевая проблема – отвечает ли когнитивно-поведенческая терапия психозов (КПТп) потребностям индивида, у которого диагностирован первый психотический эпизод, или требуются более обширные вмешательства?

Большинство многокомпонентных вмешательств, рассмотренных Fusar-Poli et al, включали КПТп, но определяющие элементы данной терапии среди этих исследований неясны[2]. Хотя была отмечена схожесть стратегий КПТп, модели, использованные с клиентами, больными на протяжении нескольких лет, отражали высокий уровень гетерогенности, и не все программы первого эпизода включали индивидуальную терапию, основанную на КПТ.

Люди, переживающие первый психотический эпизод, обычно находятся в возрасте от 15 до 25 лет и часто имеют различные наборы потребностей, связанных с развитием, на которые надо обращать внимание при проведении индивидуальной терапии. Всесторонний, но в то же время индивидуальный, подход более целостен, чем обычный курс КПТп, и поэтому более желателен. Например, индивидуальный тренинг стрессоустойчивости по программе NAVIGATE включает значительное количество компонентов КПТ, но также включает усиление личной стрессоустойчивости индивида, психообразование, проработку психотического эпизода, научение стратегиям управления болезнью, тренинг социальных навыков, лечение химических зависимостей, и пропаганду здорового образа жизни.

Такая модель с обширной базой предлагает молодым людям больше возможностей и эмпирически подтвержденных стратегий для обращения к их индивидуальным потребностям и помощи в достижении их целей. На данный момент нам недостает исследований, сравнивающих больше комплексных моделей индивидуальных вмешательств с КПТп в лечении первого психотического эпизода, поэтому оптимальный охват индивидуальных вмешательств среди этой группы потребителей неясна.

Вторая ключевая проблема – соответствует ли существующая научно обоснованная модель поддержки трудоустройства психически больных, такая как индивидуальное трудоустройство и поддержка, потребностям выздоравливающих после первого психотического эпизода?

Среди интегрированных специализированных программ ранних вмешательств, упомянутых Fusar-Poli et al, в плане профессиональной поддержки, необходимой для помощи пациентам, пережившим первый психотический эпизод, по возвращению к обучению или труду, мало согласия. Хотя три из описанных авторами программы относятся к профессиональной помощи или поддержке, и одна программа относится к поддержке трудоустройства и получения образования, неясно в какой степени они отвечают уникальным потребностям индивидов, переживших первый психотический эпизод.

Недавно было выдвинуто предположение, что программы раннего вмешательства при психозах должны включать компонент, уделяющий исключительное внимание быстрому поиску работы или зачислению в школу для индивидов с такими целями, и оказанию последовательной поддержки по сохранению рабочих мест или завершению обучения[4], основанный на успешном трудоустройстве и модели поддержки по улучшению показателей конкурентного трудоустройства среди людей с тяжелыми психическими расстройствами[5].

Однако большинство подростков и молодых взрослых обычно сталкиваются со многими проблемами развития. Определение и реализация соответствующего карьерного или образовательного роста может быть сложной и предполагать множество ошибок, даже в наилучших условиях. При рассмотрении случая выздоровления после первого психотического эпизода неясно какой процент одобряет работу и образование в качестве первостепенной цели[6], а также люди часто ссылаются на препятствия на пути возвращения к труду и образованию[7].

Многие молодые люди, пережившие психотический эпизод, испытывают глубокое чувство потерянности, что в дальнейшем влияет на их способность выполнять задачи на работе и в школе в ранний период выздоровления. Множество людей при первом психотическом эпизоде переживают усиленные психиатрические симптомы и являются «новичками» в психиатрии. Они могут испытывать выраженные побочные эффекты медикаментозной терапии и обычно нуждаются во времени, чтобы привыкнуть к терапии.

Все эти проблемы могут возникнуть при подходе «быстрый поиск работы». Например, при исследовании программы NAVIGATE на входе в исследование к каждому участнику был прикреплен поддерживающий специалист по трудоустройству и образованию, который являлся членом их терапевтической группы, но только 68% участвовали в этом компоненте программы (что подразумевало встречу со специалистом три и больше раз)[8]. Более того, около половины индивидов, которые приняли участие в этом компоненте программы, сделали это более, чем через шесть месяцев после начала.

Результаты программы NAVIGATE и другие данные приводят нас к вопросу о значении быстрого поиска работы или зачисления в школу в программах поддержки трудоустройства и образования, и указывают на необходимость большего внимания к мобилизации мотивации индивидов путем содействия изучению работы, карьерных и образовательных возможностей с целью укрепления их способности к управлению специфическими персональными целями,

связанными с ролевой деятельностью, на ранних этапах лечения.

Урегулирование различных профессиональных перспектив и целей клиента может также потребовать участия членов семьи. В то время как индивидуальные трудоустройство и поддержка может много предложить потребителям, пережившим первый эпизод, Bond et al[8] отмечают, что размеры их эффекта меньше при конкурентном трудоустройстве и незначительны в учебных достижениях у переживших первый эпизод.

Большее признание и понимание смятения и амбивалентности людей, недавно перенесших первый психотический эпизод, и желания «встретить человека в той же ситуации», чтобы появилась надежда и целеустремленность к будущему, а также необходимость времени на восстановление, могут стать решающими факторами в укреплении успешного внедрения служб поддержки трудоустройства и образования до того, как увеличивающиеся проблемы при подаче заявления на инвалидность станут слишком велики, а компенсационные финансовые ограничения для работы станут реальностью[9].

Вопросы, поднятые в этом комментарии, не исчерпывающие. Существуют другие важные проблемы в нашем понимании оптимальной психосоциальной терапии первого психотического эпизода, такие как определение роли консультантов-экспертов, прояснение необходимых элементов и идеальных форматов семейной терапии, определение необходимости включения тренингов жизненных навыков как стандартного лечения, и разрешение проблем необходимой интенсивности и продолжительности лечения для содействия выздоровлению. Это интересное время для поддержки восстановления после первого эпизода. И нам остается еще многое для изучения.

Kim T. Mueser[1], Shirley M. Glynn[2], Piper S. Meyer-Kalos[3]

[1]Center for Psychiatric Rehabilitation, Departments of Occupational Therapy, Psychological and Brain Sciences, and Psychiatry, Boston University, Boston, MA, USA; [2]Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, and VA Greater Los Angeles Health Care System at West Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; [3]Minnesota Center for Chemical and Mental Health, University of Minnesota School of Social Work, St. Paul, MN, USA

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017;16(3):266-267)

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psychiatry 2017;16: 251-65.
2. Bird V, Premkumar P, Kendall T et al. Br J Psychiatry 2010;197:350-6.
3. Mueser KT, Penn DL, Addington J et al. Psychiatr Serv 2015;66:680-90.
4. Heinssen RK, Goldstein AB, Azrin ST. Evidencebased treatments for first episode psychosis: components of coordinated specialty care.White paper. Bethesda: National Institute of Mental Health, 2014.
5. Drake RE, Bond GR, Becker DR. IPS supported employment: an evidence-based approach. New York: Oxford University Press, 2012.
6. Ramsay CE, Broussard B, Goulding SM et al. Psychiatry Res 2011;189:344-8.
7. Bassett J, Lloyd C, Bassett H. Br J Occup Ther 2001;64:66-72.
8. Bond GR, Drake RE, Luciano AE. Epidemiol Psychiatr Sci 2015;24: 446-57.
9. Rosenheck R, Mueser KT, Sint K et al. Schizophr Res 2017;182:120-8.

DOI:10.1002/wps.20447

Уход для ухаживающих: поддержка семей лиц с ранним психозом

Десять лет назад мы опубликовали исследование опыта семей, искавших помощи для своих близких с ранним психозом в северо-восточных штатах США[1]. Наша выборка была этнически разрозненной, состояла в основном из матерей, нескольких отцов, брата и тети. Громким сигналом стала фрустрация, особенно в отношении к столкновению с системой охраны психического здоровья.

Семья молодой афро-американки рассказала о просьбе помощи, за которой последовало прибытие отряда вооруженных полицейских, кричавших и сломавших их дверь, а затем надевших на их дочь наручники. Одной матери сказали, что у нее есть «три ребенка, два из которых – золото, но третий – нет», и что ей «стоит смириться с этим», так как ее сын «останется таким на всю жизнь». Другая мать рассказала о неделях ожидания встречи с главным психиатром, а затем «доктор-большая шишка снизошел до меня и даровал несколько секунд своего присутствия».

После выписки семьи рассказывали о психиатрах, которые отказывали в лечении, так как их родственники были «слишком больны, чтобы их лечить», о борьбе со счетами и плательщиками третьей стороны, и о попытках убедить своих любимых родных ходить на прием к докторам.

Эти темы отозвались эхом в проведенном в то же время качественном исследовании семей лиц с ранним психозом в южно-восточных штатах США, где все семьи были афро-американскими: они тоже описывали столкновения с законом как самый частый вариант первого контакта, борьбу со стигматизацией и труднодоступность помощи[2].

В нашем исследовании заграницей семьи описывали недостаток информации и образования: «шанс задать вопросы был бы кстати». Те семьи, которые получали информацию от докторов и персонала выражали благодарность. Они также одобряли сообщения о выздоровлении: «Я хочу, чтобы каждый родитель, кто впервые столкнулся с развитием этого заболевания у их любимого сына или дочери, знал, что да, они могут чувствовать себя хорошо»[1].

В последующее десятилетие важность вовлечения членов семьи в службы раннего психоза значительно возросла. В Европе, Австралии и США были предприняты совместные усилия по созданию служб для раннего психоза с привлечением членов семей. Одним из первых был проект OPUS в Дании, который начался в 2000 году. Он включает настойчивое лечение в обществе, вовлеченность членов семьи и тренинг социальных навыков. OPUS привел к уменьшению чувства обремененности среди семей и к большей удовлетворенности[3].

Исследователи в Австралии продемонстрировали, что «обычное лечение» в сочетании с индивидуальной и семейной когнитивно-поведенческой терапией и психообразованием снизили уровень стресса членов семьи и дали ощущение, что они сделали «положительный вклад в уход за их родственником»[4].

В северо-восточных регионах США, службы раннего психоза были разработаны и внедрены Dixon, Lieberman et al, в частности «Recovery After an Initial Schizophrenia Episode» – RAISE.

Connection Program предусматривает два года координированного специализированного ухода, поощряющего взаимодействие, участие и восстановление[5]. Ключевые элементы заключаются в совместном принятии решений, помощь в обучении и трудоустройстве, тренинг социальных навыков, контакты, кризисные службы; и взаимодействие, психообразование, «семейные ночи» и консультации при необходимости для семей.

RAISE – партнерская, личностно-ориентированная и чувствительная к проблемам культуры и развития программа. Она улучшает симптомы и профессиональное/социальное функционирование среди участников. Семьи тоже получают выгоду. Опыт взаимодействия семей с RAISE был оценен в недавних качественных исследованиях. Мы использовали те же методы, что и в исследованиях десять лет назад, так же с этнически разнообразной когортой, состоящей, в основном, из матерей, нескольких отцов, сиблинга и кузины. Контраст с течением времени оказался ярко выраженным, что отражает положительные эффекты ухода также для заботящихся.

В RAISE семьи описывали страх, переживание, вину и чувство беспомощности перед тем, как вступить в программу6. Они почувствовали облегчение, встретив персонал RAISE, их отношение оказалось теплым, дружеским и поддерживающим, что облегчило их состояние. Персонал представлялся ответственным, делал все возможное, чтобы помочь, показывал свое небезразличие и внушал доверие. Семьи в RAISE ценили программу помощи и поддержку, частое общение, гибкость и индивидуальный подход в уходе, включая адресную и практическую помощь, и выражали желание об индивидуальном консультировании. И они хотели гораздо больше, что авторы описывали как «да, но больше».

Семьи в RAISE также ценили гибкость и адаптацию услуг к клиенту и семейным потребностям, включая время и положение, и совместное принятие решений, а также лекарственные средства, предоставляемые на месте бесплатно. Семьи рассказывали, что быть услышанным имеет большое значение. Так же, как и в предыдущих исследованиях, семьи боролись с напряжением в связи с признанием независимости, в тоже время хотели помочь и защитить своих любимых родных, но теперь они были активно вовлечены в уход и содействие восстановлению.

Из этих и других исследований в Австралии, Европе и США, а теперь и в Азии, мы знаем, что по вопросу ранних психозов мы можем достичь успеха в уходе за семьями в том числе. Теперь возникает вопрос, каким образом расширить доступ к службам помощи при раннем психозе. Важно продемонстрировать законодателям, что программы раннего психоза финансово выгодны, и RAISE Connection теперь имеет много пунктов в штате Нью-Йорк.

Также необходимо решать проблемы препятствий к доступу, включая стигматизацию и географическую отдаленность. В Австралии, Ориген переместил свои службы психического здоровья молодежи, включая службы раннего психоза, из медицинских центров в общины с большим успехом (см. oyh.org.au). Другое предложение – вовлечь религиозные институты, включая церкви, храмы, мечети и синагоги[7]. Религиозные центры обеспечивают поддержку молодым людям и семьям, включая мероприятия и социальные сети, и обычно существуют там, где службы психического здоровья представлены минимально, включая пригородные районы.

Другая многообещающая возможность – использование руководств или служб на основе Интернет для помощи лицам с ранним психозом и их семьям. Это показало свою эффективность в Гонконге – психообразование многих семей, подаваемое в чувствительной к культуре манере, которое уменьшало стигматизацию и приводило к уменьшению обремененности семей и улучшало состояние пациентов[8].

В странах со средним и низким уровнем дохода, включая страны Африки, семьям лучшим образом должны помочь на уровне служб общественного здоровья, предоставляя психообразование всему населению для уменьшения стигматизации, интеграции служб в существующую систему здравоохранения, свободного доступа к медикаментам, и практической поддержке и обучению, которые позволяют семьям заботиться о своих любимых[9]. В Чили, например, программа GES (Garantıas Explıcitas en Salud), поддерживаемая государственным законом, обеспечила глобальный доступ к бесплатной помощи при шизофрении, включая «предполагаемые случаи», что привело к снижению уровней повторных госпитализаций и лучшим результатам для пациентов и их семей[10].

Это успешные и многообещающие подходы к уходу за семьями молодых людей с ранними психозами. Наша задача заключается в расширении доступа к этим службам по всему миру с чувствительным отношением к культуре и финансово выгодным образом. Как клиницисты мы должны стремиться прислушиваться к пациентам и их семьям и учиться у них, обеспечивать их материальной и информационной поддержкой, осуществляя это гибким, уважительным образом. Мы также должны бороться со стигматизацией и способствовать и бороться за выздоровление наших пациентов.

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

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017;16(3):267-268)

Библиография

1. Gerson R, Davidson L, Booty A et al. Psychiatr Serv 2009;60:812-6.
2. Bergner E. Compr Psychiatry 2008;49:530-6.
3. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. Br J Psychiatry 2005;187(Suppl. 48):s85-90.
4. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. J Clin Psychiatry 2010;71:475-83.
5. Dixon LB, Goldman HH, Bennet ME et al. Psychiatr Serv 2015;66:691-8.
6. Lucksted A, Stevenson J, Nossel I et al. Early Interv Psychiatry (in press).
7. Griffith JL, Myers N, Compton MT. Community Ment Health J 2016;52:775-80.
8. Chien WT, Thompson DR, Lubman DI et al. Schizophr Bull 2016;42:1457-66.
9. Farooq S. Br J Psychiatry 2013;202:168-9.
10. Larach V. Cobertura universal de la esquizofrenia en Chile: 10 años despues. Presented at the SONESPYN Congress, Coquimbo, October 2016.

DOI:10.1002/wps.20448

Возьмем во внимание взгляд Блёйлера: какова роль негативных симптомов в стадийной модели?

В своем хорошо подготовленном обзоре данных о вмешательствах, направленных на улучшение состояния после первого психотического эпизода Fusar-Poli et al[1] разработали исправленную стадийную модель. Одной из наиболее важных характеристик этой модели стало разделение трех различных клинических стадий высокого риска психоза, начиная со стадии негативных и когнитивных симптомов (1a), за ней следует стадия мягких психотических симптомов (1b), и стадия краткосрочных ремиттирующих психотических эпизодов (1c). Эти стадии предшествуют стадии 2 первого развернутого психотического эпизода, определяющегося ранним полным выздоровлением.

Хотя авторы признают отсутствие патогенетически обоснованной стадийной модели, и предполагают, что связи с природой могут прорисовываться по мере прояснения патогенеза, их исправленная модель рассматривает раннее начальное продромальное состояние как описанное в немецкой литературе – начинающееся с ранних когнитивных и негативных симптомов, появляющихся еще до возникновения первых позитивных симптомов. Показатель перехода в течение 2-летнего наблюдения от стадии 1a до стадии развернутого психоза (стадия 2) составил 3%, в то время как от стадии 1b – 19 %, от стадии 1c – 39%[2].

Стадия 1a стала ценным дополнением к стадийной модели по нескольким причинам. Согласно нескольким исследованиям, негативные симптомы – наиболее важные предикторы исхода первого психотического эпизода и психотического эпизода с ранним началом[3,4]. Долгосрочные функциональные последствия первого психотического эпизода тесно связаны с негативной симптоматикой, более тесно, чем с тяжестью и длительностью позитивных симптомов при психозе без терапии[5]. Несмотря на относительно низкий показатель перехода к стадии развернутого психоза (симптоматический исход), благодаря малой специфичности отдельных негативных симптомов, прогноз снижения функциональных возможностей независимо от диагноза может быть более достоверен, чем предположения, основанные на показателях перехода к психозу.

Возможно, акцент на позитивной симптоматике в нынешней стадийной модели каким-то образом связан с различными взглядами на лечение двух аспектов симптоматики: как отметили Fusar-Poli et al, мы все еще можем сделать не так много против негативных симптомов, в то время как позитивные симптомы гораздо легче поддаются лечению, особенно при помощи антипсихотических лекарственных препаратов. Менее сложное введение критерия оценки позитивных по сравнению с негативными симптомами может быть также связано с менее значимой ролью последних в стадийности и применяемых критериях.

Fusar-Poli et al приводят еще один аргумент о значимости негативных симптомов. Они ссылаются на литературу, в которой указано, что показатели выздоровления (один из семи) и ассоциированной инвалидности (11 случай инвалидности во всем мире в 2013) не улучшились за последние 70 лет, и что антипсихотические препараты могут уменьшить некоторые симптомы, но мало влияют на исход болезни[6]. Все это сопровождается недостатком строгих доказательств ощутимого эффекта антипсихотических препаратов в предотвращении рецидивов в долгосрочной перспективе[7].

Если блокада дофаминовых рецепторов, вызываемая антипсихотическими препаратами, в настоящее время расценивается как симптоматическая терапия, на самом деле не влияющая на течение заболевания, может возникнуть вопрос, лежит ли нарушение дофаминовой системы в основе болезни в период острого психоза, или в большей степени последствия первичных нарушений на высших уровнях, например, в ГАМК-ергической системе интернейронов, и/или в связи с глутаматергическим влиянием на эту или другие системы[8]. Если причина в этом, должны быть другие пути, ведущие к нарушениям дофаминовой системы, возможно, более благоприятные и ограниченные[9], не основанные на общей недостаточности интернейронов, но на факторах окружающей среды, таких как употребление каннабиоидов и травмирующий опыт.

Согласно данному теоретическому рассуждению, недостаточная специфичность стадий 1b и 1c, основанных главных образом на позитивных симптомах, является последствием гетерогенности причин избыточной активности дофаминовой системы (связанной с позитивными симптомами), и более стойкий дефицит ингибирующих сил, связанный с негативными симптомами, из-за недостаточности ГАМК-ергической системы будет всего лишь единственным из них. В мозге с преобладающей дисфункцией баланса возбуждения-торможения эпизоды позитивных симптомов могут отражать декомпенсацию стресс-адаптационных механизмов, регулируемых дофамином.

Таким образом, возникновение эпизодов позитивной симптоматики, включенных в синдром негативной симптоматики, возможно, именно то, что должно беспокоить нас относительно рисков прогноза. Плохой прогноз в сочетании с диагнозом шизофрении могут быть обусловлены именно этой комбинацией. В конце концов, аспект негативных симптомов – один из главных компонентов практических критериев в диагностике шизофрении, вместе с постоянством, склонностью к рецидивам и функциональным расстройствам, и трудностями курации.

Хотя для опровержения или подтверждения этих гипотез недостает важных знаний, для научных целей может быть полезным принять стадийный подход с использованием обоих аспектов симптоматики, где негативные симптомы не ограничены стадией 1a, а сопровождают описание других стадий, хотя бы включая стадию 2, которая в настоящее время определяется только позитивными симптомами и рецидивами.

Учитывая рекомендации лечения на стадии 2, первый эпизод с полным выздоровлением, авторы признают симптоматический характер антипсихотической терапии. Хотя наличие или отсутствие негативных симптомов не описывается, большая часть описанных эпизодов первого психоза, характеризуется наличием негативных симптомов у пациентов после появления реакции на лечение. Fusar-Poli et al указывают на возможные преимущества, упомянутые в наших рекомендациях и рекомендациях некоторых других авторов[10], об индивидуально подобранном снижении дозировки антипсихотических препаратов до наименьшей эффективной в устранении позитивной симптоматики дозы. Эта мера нацелена не только на профилактику экстрапирамидных и метаболических побочных эффектов, но и субъективных побочных эффектов, возникающих благодаря блокированию дофаминовых рецепторов в вентральном стриатуме и системе вознаграждения, которые могут быть расценены как незначительное экстрапирамидное побочное действие.

Авторы выступают за исследование характеристик пациентов, которым лучше подойдут низкие дозы антипсихотических препаратов, или даже прекращение их приема. Однако их предложение исключить пациентов с диагнозом шизофрении может быть сформулировано лучше, таким образом: провести исследование среди всех категорий неаффективных психозов, изучая роль основных негативных симптомов в качестве наиболее возможных предикторов неуспешного снижения дозировки, частых рецидивов и короткого периода времени перед первым рецидивом, учитывая симптоматический исход, и неудачи по восстановлению функциональных возможностей, учитывая функциональный исход.

В настоящее время неизвестно, приведут ли высокие дозы антипсихотических препаратов к лучшим результатам у пациентов с более тяжелыми негативными симптомами, так как антипсихотические препараты видимо ухудшают эти симптомы, и, возможно, также влияют на функциональный исход. Тем не менее, дофаминовая система у некоторых пациентов может быть настолько хрупкой, что снижение дозировки неизбежно приведет к рецидиву. С другой стороны пациенты, изначально употребляющие каннабиоиды, могут иметь более значимые причины повреждения дофаминовой системы, связанные с окружающей средой, будут иметь меньшее проявление негативной симптоматики, и с меньшей вероятностью отрицательно отреагируют на снижение дозировки[11]. В настоящее время уже проводятся несколько исследований для клинической оценки снижения дозировки у пациентов с ремитирующим первым психотическим эпизодом, которые, возможно, ответят нам на эти вопросы.

Наконец, мнение авторов, что на поздних стадиях (3 и 4) снижение дозировки не станет решением, в то время как, до сих пор редко применяемый и часто отлагаемый на потом, антипсихотический препарат клозапин может значительно улучшить исход, хотя и убедительно, но требует более существенной поддержки исследованиями.

Lex Wunderink
Department of Research and Education, Friesland Mental Health Services, Leeuwarden, The Netherlands

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017 Oct; 16(3): 268–270)

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psychiatry 2017;16: 251-65.
2. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. JAMA Psychiatry 2016;73:113-20.
3. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. World Psychiatry 2014;13: 211-23.
4. Austin SF, Mors O, Budtz-Jorgensen E et al. Schizophr Res 2015;168: 84-91.
5. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. JAMA Psychiatry 2013; 70:913-20.
6. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. Schizophr Bull 2013;39:1296-306.
7. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Nat Rev Drug Discov 2016;5:485-51.
8. Chung DW, Fish KN, Lewis DA. Am J Psychiatry 2016;173:1131-9.
9. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. JAMA Psychiatry 2016;73:211-20.
10. Gaebel W, Wunderink L, Riesbeck M. Die Psychiatrie 2016;13:136-44.
11. Tamminga C, Clementz B, Keshavan M et al. Schizophr Bull 2017;43 (Suppl. 1):S7.

DOI:10.1002/wps.20449

Ранее вмешательство при психозе: p-значения, стратегия и политика

Психоз – один из наиболее инвалидизирующих, частых и мало понятых состояний. Стадийность психотических заболеваний, описанная в статье Fusar-Poli et al[1], инновационная, но полезна лишь как магнитуда эффективности доступных терапевтических средств на каждой стадии и различий их эффективность на разных стадиях. В то время как некоторые статистически значимые экспериментальные данные поддерживают вмешательства на «стадии 1» – при наличии высокого риска, но без манифестировавшего психоза, и на «стадии 2» – вмешательства для пациентов с недавно начавшимся психозом, нет данных, чтобы предположить большую эффективность вмешательств на той или иной стадии, что делало бы их специфичными для какой-либо стадии. Авторы призывают к глобальному внедрению раннего вмешательства при психозе и к более специфичному стадийному подходу, но p-значения сами по себе не оправдывают стратегию и не внушают свою политическую значимость.

Иногда по ошибке предполагают, что статистически значимые научные открытия сами по себе имеют общественный курс и политическую значимость. Хотя существует логическая связь, идущая от научных открытий к стратегическим предложениям, а затем к политическим действиям, она не настолько крепка между тремя этими пунктами, потому что каждый из них отражает только один из множества входящих данных в последующий пункт. Эффективная наука не всегда находит практического политического применения, а рациональная стратегия не всегда увенчивается политическим успехом. Открытие эффективного лечения ВИЧ само по себе не породило ни надежной стратегии по ее доступности, ни политического согласия о том, как это лучше сделать.

Следуя примеру исследований рака, долгосрочные перспективы исследования ранних вмешательств основаны на надежде, что последовательные шаги в конце концов приведут к большим достижениям. Данные некоторых подробных исследований свидетельствуют о статистически значимых положительных результатах ранних вмешательств касаемо симптомов, качества жизни, трудоустройства и участия в учебном процессе, снижения числа госпитализаций, употребления наркотических веществ, депрессии и других. Также есть доказательства того, что потенциально влияющие показатели, такие как отсроченное начало психоза, уменьшение длительности психоза без лечения, снижение нагрузки на семью, снижение показателей отсева, доверие и удовлетворение, могут быть значительно улучшены.

Но мы также сталкиваемся с отрезвляющими наблюдениями противоположного характера[1]. Три исследования вмешательств на стадии 1 показали отрицательные результаты, возможно, из-за сложности прогностического определения пациентов, у которых разовьется психоз, или низ-

кой статистической значимости. Маломасштабные исследования на стадии 2 показали «минимальное положительное влияние или отсутствие влияния на клинические результаты»[1], а в широкомасштабных исследованиях выяснилось, что положительное влияние редко длилось более двух лет. Далее, произведенному Fusar-Poli et al, систематическому обзору рандомизированных контролируемых исследований не удалось предоставить данные о значимых преимуществах ранних вмешательств в отношении профилактики рецидива или повторной госпитализации. Раздел статьи, посвященный антипсихотическим препаратам, предполагает, что эти препараты, будучи несомненно выгодными, могут отсрочить, но не предотвратить рецидив. Демонстрация как энтузиазма, связанного с положительными результатами, так и искренности относительно отрицательных результатов, временами режущая глаза, в конечном счете отражает высокий уровень целостности науки.

В конце авторы констатируют: «чтобы улучшить результаты… необходимо принять сложные модели, объединяющие клиническую стадийную структуру и координированные программы специализированной помощи, во всем мире»[1]. Это заключение, однако, демонстрирует скачок из сферы p-значений к пропаганде глобальной инициативы, включающей «национальную систему охраны здоровья», голое предложение, которое скорее всего потребует определенного уровня политической приверженности, схожей с той, которая характеризовала международную борьбу с эпидемией ВИЧ.

Эффективные вмешательства при психозе без сомнения очень необходимы во всем мире. В 2015 году исследование Глобального бремени болезней оценило Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (DALYs): для шизофрении они составили 15020500 лет, что более, чем в три раза больше, чем для ВИЧ – 3989900[2]. Но доступные данные позволяют предположить, что, несмотря на эту острую необходимость, ранние вмешательства могут все еще не быть научно обоснованным или политически практичным путем. Когда мы перемещаемся от области результатов эксперимента к результатам политической деятельности, мы оставляем область p-значений (пробы, которые показывают, что наблюдаемые преимущества в специфичных экспериментальных исследованиях не просто совпадения) к области анализа общественного курса, где могут понадобиться большие масштабы влияния и крайне благоприятные балансовые отчеты о преимуществах и ценах возьмут верх. Например, Программа раннего лечения RAISE, спонсируемая Национальным институтом психического здоровья, возможно, самое большое исследование раннего вмешательства при психозе в США[3], показала, что раннее вмешательство превосходило по эффективности обычный уход $p<0,05$, но размер эффекта (d Коэна) относительно улучшения качества жизни был 0,31, а относительно уменьшения симптомов -0,29, что соответствует от малого до умеренного размеру эффекта.

В некоторых пунктах статья Fusar-Poli et al уверяет читателей в финансовой выгоде раннего вмешательства. Однако из трех упомянутых исследований одно – моделирование, основанное на суждениях клинических экспертов и избранных публикациях[4]; второе основано на «описательном анализе»[5]; и только третье основано на широкомасштабном рандомизированном опыте[6]. Это исследование обнаружило рост преимуществ с одновременным снижением затрат, и было заключено, что преимущества, оцениваемые в качестве скорректированных годов жизни и затем в долларах, были действительно значительнее, чем затраты. Эти три исследования недостаточно надежные, чтобы привлечь основные национальные и международные поддержку и финансирование. Отрицательные результаты, обнаруженные в систематическом обзоре авторов, по рецидивам и повторной госпитализации ставят под сомнение возможность сбережения достаточного количества средств для оплаты интенсивного раннего вмешательства.

Принятие предложенной инициативы за чистую монету может быть информативным для рассмотрения процесса, прекрасно описанного H.Varmus, который привел президента Д.У.Буша к инициации Чрезвычайного плана президента Соединенных Штатов по оказанию помощи больным СПИДом (PEPFAR). К 2014 году благодаря PEPFAR более 7,7 млн человек были обеспечены антиретровирусной терапией, были проведены анализы по выявлению ВИЧ более, чем 57 млн. человек, а также президентами Бушем и Обамой были выделены 70 млрд. долларов[8]. Могла ли бы PEPFAR моделью для всемирного внедрения раннего вмешательства? Как минимум, это урок политических и научных сложностей в переходе от международной инициативы к практике. Согласно Varmus, президент Буш относился довольно скептически к иностранной болезни, но был сильно впечатлен заметными достижениями в лечении ВИЧ, а именно повышением продолжительности жизни 20-летнего ВИЧ-положительного индивида от 39 лет в 1996 году до 73 лет в 2011 году[9]. В дальнейшем Буш настаивал на высоком уровне отчетности, и его поддержка, кажется, была завоевана утверждением, что изменение уровней смертности от ВИЧ уже можно проследить.

Если данные, рассмотренные выше, не кажутся достаточно достоверными, чтобы поддержать «PEPFAR» для раннего вмешательства при психозе, они уже могут вдохновить на более скромные, но исключительно оправданные, хотя и сложные для решения, задачи для вмешательств на стадиях 3 и 4. Эти задачи будут включать: a) обеспечение доступа к антипсихотическим лекарственным препаратам с надлежащим надзором всем нуждающимся во всем мире; b) предоставление всех основных прав человека людям, переживающим психоз; и c) уменьшение стигматизации, невероятно сложная для достижения цель, которая, тем не менее, может стать путем к разрешению задач a) и b).

Оптимизм, порожденный исследованиями раннего вмешательства, вдохновил страны с высоким уровнем дохода, такие как Австралия, Великобритания, Дания, и недавно США, опубликовать рекомендации по проведению программ раннего вмешательства, а также выделить финансирование для их поддержки. Даже если пока не строго обоснованные результатами или данными об экономической эффективности, такие инициативы предоставляют гуманную, способствующую доверию поддержку пациентам и их семьям в трудные моменты жизни. Путем привлечения внимания к безусловной необходимости расширенного вмешательства при психозе во всем мире и к надежде на дальнейшие успехи в раннем вмешательстве статья Fusar-Poli et al напоминает нам о неотложности закладывания прочного фундамента в столь необходимый «PEPFAR» для психоза в будущем.

Robert Rosenheck
Department of Psychiatry, Yale Medical School, New Haven, CT, USA; US Department of Veterans Affairs New England Mental Illness Research, Education and Clinical Center, West Haven, CT, USA

Перевод: Карпова А.Ю. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017 Oct; 16(3): 270–271)

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psychiatry 2017;16:251-65.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2016;388:1545-602.

3. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al. Am J Psychiatry 2016;173:362-72.
4. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early Interv Psychiatry 2016;10:144-51.
5. Csillag C, Nordentoft M, Mizuno M et al. Early Interv Psychiatry 2016;10:540-6.
6. Rosenheck R, Leslie D, Sint K et al. Schizophr Bull 2016;42:896-906.
7. Varmus H. Science & Diplomacy 2013;2:4.
8. Office of the United States Global AIDS Coordinator. Congressional budget justification supplement. Fiscal year 2016. www.pepfar.gov.
9. Marcus JL, Chao C, Leyden W et al. Narrowing the gap in life expectancy for HIV1 compared with HIV- individuals. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, February 2016.

DOI:10.1002/wps.20450

Международные меры реагирования с целью улучшения исходов первого психотического эпизода являются оправданными, однако необходимо сделать еще больше для того, чтобы это произошло

Fusar-Poli и др.[1] предложили стадийную модель первого неаффективного психотического эпизода и составили впечатляющий обзор текущего состояния доказательств в отношении к мероприятиям, соответствующим этим стадиям. Они также изучили эффективность и ограниченность современных стратегий профилактики для лиц, имеющих риск развития психоза, изложили некоторые ключевые вопросы, связанные с совершенствованием мероприятий в интересах людей с клинически выраженным психотическим эпизодом, и обозначили важные факторы риска, влияющие на их исходы. Наконец, они подчеркнули необходимость разработки скоординированных специальных программ глобального масштаба, которые интегрируются в национальные системы здравоохранения.

Вместе с тем, имеющиеся данные не свидетельствуют о том, что первичные стратегии профилактики оказывают какое-либо надежное воздействие на смягчение долгосрочного течения болезни, хотя позитивно влияют на некоторые важные исходы, связанные с лечением. Чрезвычайно настораживает существование ограничений в использовании скрининга, обнаружения и направления в специализированные службы лиц с формирующимся психозом (стадия 1c) в существующих вторичных службах, где такие стратегии могут оказаться наиболее эффективными.

С другой стороны, доказательная база эффективности раннего вовлечения и лечения людей с клинически выраженным психотическим эпизодом (стадия 2) на основе многокомпонентных мероприятий, является более эффективной с точки зрения сокращения продолжительности нелеченного психоза и улучшение показателей, связанных с лечением, и функционального исхода, как для пациента, так и для лиц, осуществляющих уход. Однако, как представляется, эти меры не уменьшают возможности рецидива и, следовательно, перехода в стадию 3. Хотя такие стратегии, как раннее применение инъекционных пролонгированных антипсихотиков, сокращение масштабов злоупотребления незаконными наркотическими веществами и более длительный период взаимодействия со специализированными службами, потенциально могут улучшить исходы, их влияние на долгосрочное течение болезни по-прежнему ограничено.

Любой процесс деления болезни на стадии основывается на предположении о том, что определяющая переменная (ые), выбранная для измерения прогрессирования заболевания, тесно связана с патогенезом болезни и с надежным прогнозированием исходов. Как отметили авторы, ни одно из этих условий не удовлетворяется в случае первого психотического эпизода, для которого характерна неоднородность показателей между стадиями и внутри них. Отсутствие надежных нейробиологических маркеров психоза является критическим препятствием в разработке целенаправленных мероприятий, направленных на конкретные стадии, и до тех пор, пока они не будут доступны, деление на стадии, изложенное в работе Fusar-Poli и других, следует рассматривать по сути как условное. В ближайшее время, процесс выделения стадий может быть постепенно доработан на основе будущих исследований, в которых конкретно будут изучены потенциальные нейробиологические механизмы, лежащие в основе функциональных исходов, а также детальное внимание будет уделяться освещению более обоснованной стабилизации и усреднению переменных, и будут приложены усилия, направленные на включение демографических когорт в целях сокращения систематических ошибок, ограничивающих обобщаемость выводов.

Необходимо подчеркнуть, что доказательства, представленные в поддержку стадийности процесса и соответствующих мероприятий, основываются на отдельных когортах, получающих специальные виды лечения в условиях с высоким уровнем дохода, где были сделаны значительные инвестиции для того, чтобы были доступны службы, специализирующиеся на первом психотическом эпизоде. Таким образом, важным предварительным условием для обеспечения более доступных, всеобъемлющих, ориентированных на конкретные этапы соответствующих мероприятий, является наличие хорошо функционирующей системы здравоохранения, которая может обеспечить доступную, недорогую, всеобъемлющую и непрерывную помощь.

В глобальном масштабе, подавляющее большинство людей, которые переносят первый психотический эпизод, живут в странах с низким и средним уровнем дохода, и во многих из них регионарные системы оказания психиатрической помощи либо не существуют, либо не достаточно развиты[2]. Таким образом, большинство таких лиц вряд ли получат какое-либо лечение; например, недавно проведенное в Индии национальное обследование состояния психического здоровья позволило оценить, что лечение людей с текущим диагнозом психоза отсутствовало более, чем в 75% случаев[3].

В таких ситуациях крайне маловероятно, что привлечение интенсивных ресурсов и специалистов, которые проведут вмешательства для людей с клинически высоким риском развития психоза, будет выполнимо или станет приоритетом общественного здравоохранения перед лицом нехватки людских и финансовых ресурсов. Более реалистичным вариантом может быть разработка практически осуществимых и учитывающих культурные особенности методов раннего

выявления и лечения людей с первым психотическим эпизодом (начиная со 2 стадии) на основе сочетания широких методов вовлечения местного населения и совместного выполнение задач с другими подготовленными и контролируемыми неспециализированными медицинскими работниками и волонтерами.

Нет сомнений в том, что с учетом огромных неудовлетворенных потребностей и терапевтического потенциала услуг для людей, переносящих первый психотический эпизод, существует острая необходимость в разработке и оценке изменений и нововведений, которые являются реальными, приемлемыми и экономически эффективными в условиях стран с низким и средним уровнем дохода. Осуществляемая в Индии программа Jan Man Swasth (Психическое Здоровье Населения) показывает, что раннее вмешательство возможно в сельских районах Индии путем принятия трехкомпонентного подхода подхода: во-первых, путем активного вовлечения общин с использованием методов, адаптированных с учетом культурных особенностей населения; во-вторых, благодаря наличию квалифицированных аккредитованных активистов социального здравоохранения, которые внедряются в местные общины в качестве первого контактного лица; и в-третьих, на основе эффективного взаимодействия с местными службами, которые по необходимости обеспечивают комплексное лечение.

Обеспечение более широкого распространения служб, занимающихся первым психотическим эпизодом, в первую очередь за пределами стран с высоким уровнем дохода, является необходимой, но сложной задачей, решению которой должно уделяться особое внимание в приоритетном порядке.

Sudipto Chatterjee
National Institute of Advanced Studies, Bangalore, India

Перевод: Шуненков Д. А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3): 271-272)

Библиография
1.Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psy- chiatry 2017;16:251-65.
2.World Health Organization. World mental health atlas 2014. Geneva: World Health Orga- nization, 2015.
3.Gururaj G, Varghese M, Benegal V et al. National mental health survey of India 2015-16: summary. Bangalore: National Institute of Mental Health and Neurosciences, 2016.

DOI:10.1002/wps.20451

Эффективность служб раннего вмешательства и необходимость их поддержки

Трое ведущих исследователей в этой области написали всесторонний обзор[1] современных обоснований для улучшения исходов первого психотического эпизода. На основе исследования Глобальное бремя болезни (Global Burden of Disease) они указывают, что в настоящее время в мире насчитывается 23 миллиона человек с шизофренией. Половина этих людей не получает лечения, а большая часть второй половины, вероятно, не получает оптимальное лечение. Шизофрения занимает 12 место среди факторов, приводящих к многолетней потере трудоспособности. Это резюме современных исследований было крайне необходимым, и очевидным следующим шагом может быть разработка комплекса рекомендаций, выдвинутых Всемирной организацией здравоохранения и одобренных министрами здравоохранения во всем мире. Основная цель нашего комментария заключается в определении того, какие задачи требуют немедленного осуществления.

Необходимо, безусловно, осуществить меры по сокращению продолжительности нелеченого психоза. Отчасти, из-за отсутствия согласия по используемым критериям, этот срок широко варьируется в рамках исследований, однако, как было неоднократно установлено, он является предиктором в плане краткосрочного и долгосрочного исходов психического расстройства. Влияние длительности нелеченого психоза на исход может быть как биологического (постоянные изменения в функционировании мозга), так и психосоциального характера (разрушение социальных контактов пациента до лечения может иметь долгосрочный эффект).

Короткая продолжительность нелеченого психоза означает, что лечение предоставляется на раннем этапе заболевания. Пациенты страдают от тяжелых социальных и клинических последствий отсутствия или недостаточного лечения на ранних стадиях психоза, и поэтому они могут быть особенно восприимчивы к вмешательству в эти первые годы болезни. Если созданные в настоящее время специализированные группы раннего вмешательства хотят показать их максимальный эффект, то следует осуществить широкомасштабные меры по сокращению продолжительности нелеченого психоза. Исследование "Лечение и Вмешательство в Психоз" (Treatment and Intervention in Psychosis, TIPS) показало, как мероприятия на уровне общества могут сократить этот срок и повлиять на долгосрочный исход[2]. Мы ожидаем результатов немецкого исследования, посвященного анализу воздействия кампаний по информированию населения на уровне общества в сочетании с командами, специализирующимися на раннем вмешательстве[3].

Fusar-Poli и др.[1] делают вывод о наличии достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать осуществление специальных программ раннего вмешательства. Нет сомнений в том, что имеющиеся огромные различия в их осуществлении по всему миру не могут быть оправданы отсутствием оснований. Даже в странах с высоким уровнем дохода, имеющих крупные бюджеты в области здравоохранения, существуют большие различия, от почти полного общенационального охвата в Дании и Англии до отсутствия каких-либо доступных служб во многих других европейских странах. Эти различия, скорее всего, объясняются местными традициями, чем научными основаниями.

Анализы экономического положения в области здравоохранения касаемо специализированного раннего вмешательства показали, что оно является экономически эффективным в долгосрочной перспективе[4], однако требует предварительного выделения большего объема ресурсов, и это приводит к тому, что его осуществление постоянно должно быть защищено от сокращения финансирования со стороны политиков и администраторов здравоохранения. Именно поэтому крайне важно проводить высококачественные исследования, доказывающие его эффективность.

Кроме того, нам необходимо защитить специализированные группы раннего вмешательства от "отката к посред-

ственности". Эта тенденция может быть обусловлена политическим давлением, связанным с поддающимися измерению результатами с точки зрения производительности, а также отношением членов группы. Поэтому важно привлекать клинических сотрудников к постоянному диалогу, как с исследователями, так и между собой. Для обеспечения соответствия оказываемого лечения первоначально испытанным стандартам, центральное значение имеет разработка мер по обеспечению приверженности к лечению. Опросники по приверженности к терапии работают в качестве механизма обеспечения безопасности и должны также рассматриваться как инструмент, позволяющий клиницистам защищать лечение от сокращения финансирования и неблагоприятных реорганизаций.

Важным вопросом является продолжительность специальных программ раннего вмешательства. Служба ранней оценки для молодых людей с ранним психозом (Early Assessment Service for Young People with Early Psychosis (EASY)), сравнила трех- и двухгодичную продолжительность специализированного раннего вмешательства и недавно опубликовала данные 5-летнего последующего наблюдения, согласно которым, несмотря на наличие первоначальных доказательств того, что длительное вмешательство оказывало эффект на негативные и депрессивные симптомы, этот эффект был утрачен, когда вмешательство прекращалось[5], как показывали и предыдущие исследования.

Недавно мы опубликовали данные из нашего исследования (OPUS II), в котором сравнивались двух- и пятилетний периоды специализированного раннего вмешательства[6], и в настоящее время проводятся дальнейшие испытания аналогичных продолжительных вмешательств[7,8]. В первом исследовании OPUS (OPUS I) мы обнаружили, что заболевание у участников, попавших в группу вмешательства, рецидивировало при переходе к стандартному лечению после двухлетнего вмешательства OPUS. Поэтому мы предполагали, что этот рецидив может быть предотвращен путем продления вмешательства во время второго исследования (OPUS II). Удивительно, что мы не обнаружили никаких признаков рецидива ни в контрольной группе, ни в группе вмешательства, и общая картина в обеих группах характеризовалась тем, что с течением времени у участников улучшилось качество большинства функциональных, психопатологических и когнитивных исходов. Длительное вмешательство не улучшило эту уже позитивную тенденцию, за исключением более эффективного удовлетворения потребностей пациентов и формирования продуктивного сотрудничества. Наиболее вероятным объяснением этому является улучшение положения в области повседневного лечения. В большинстве случаев участники были перенаправлены в общественные медицинские центры после прекращения их двухлетнего лечения в рамках исследования OPUS, и 20% из них получали интенсивное лечение в сообществе. Поэтому мы пришли к выводу о том, что ранние успехи, достигнутые в лечении первого психотического эпизода специализированными группами раннего вмешательства, могут быть поддержаны либо путем продления лечения, либо путем предоставления высококачественной стандартной помощи, с возможностью интенсивного лечения наиболее тяжелых пациентов.

Что касается продолжительности антипсихотической терапии для пациентов в ремиссии, то Fusar-Poli и др.[1] подчеркивают, что сокращение лечения может быть одним из вариантов для пациентов с первым психотическим эпизодом, которые добились клинической ремиссии и не имеют высокого риска рецидива. Недавние исследования, основанные на долгосрочных результатах исследования OPUS, показали, что такие пациенты существуют, и что доля пациентов в ремиссии, страдающих шизофренией и шизофреноподобными психозами, прекратит прием антипсихотических препараты как с участием, так и без участия врачей, вовлеченных в принятие данного решения[9,10]. Для защиты пациентов от побочных эффектов необходимо провести дополнительные исследования, посвященные определению подгруппы пациентов, которые могут остаться в ремиссии без антипсихотических препаратов.

Наконец, мы хотели бы отметить, что организуемые в настоящее время во многих странах службы раннего вмешательства являются частью весьма существенных изменений во взглядах на психические расстройства и охрану психического здоровья. Основания, подтверждающие обоснованность введения этих служб, являются сильными, и должны привести к их еще более широкой реализации. Необходимо, чтобы органами руководства обеспечивалась долгосрочная и высокоресурсная приверженность делу развития и поддержания достигнутых позитивных результатов. Настало время сосредоточится на общей цели, защитить то, что уже есть, и способствовать развитию нового.

Merete Nordentoft, Nikolai Albert
Mental Health Centre Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):272-274)

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psy- chiatry 2017;16:251-65.
2. Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B et al. Am J Psychiatry 2012;169: 374-80.
3. Lambert M, Scho€ttle D, Sengutta M et al. Early Interv Psychiatry (in press).
4. Hastrup LH, Kronborg C, Bertelsen M et al. Br J Psychiatry 2013;202: 35-41.
5. Chang WC, Kwong VW, Lau ES et al. Br J Psy- chiatry (in press).
6. Albert N, Melau M, Jensen H et al. BMJ 2017; 356:i6681.
7. Lutgens D, Iyer S, Joober R et al. BMC Psychia- try 2015;15:22.
8. Hui CL, Chang WC, Chan SK et al. Early Interv Psychiatry 2014;8:261-8.
9. Wils RS, Gotfredsen DR, Hjorthøj C et al. Schizophr Res 2017;182:42-8.
10. Gotfredsen D, Wils RS, Hjorthøj C et al. Psy- chol Med 2017;6:1-12.

DOI:10.1002/wps.20452

Достижения и проблемы в области раннего вмешательства в психоз

Fusar-Poli и др.[1] представляют наиболее актуальную точку зрения на профилактику и раннее вмешательство в психотические расстройства. Авторы справедливо отмечают, что "целевая профилактика", направленная на отдельных лиц с повышенным клиническим риском развития психотического расстройства, в настоящее время является наиболее возможной из всех доступных нам способов профилактики.

Однако специфика состояния клинически повышенного риска психотических расстройств может частично зависеть от особенностей служб, в которых такие люди выявляются и наблюдаются в дальнейшем. В то время как пациентов с клинически высокой степенью риска возможно выявлять в специализированных клиниках, то же самое не всегда происходит в общепсихиатрических службах. Это предположение строится на двух направлениях доказательств: во-первых, детские психотические симптомы не всегда ассоциируются с последующим возникновением психотического расстройства[2]; во-вторых, в крупном межнациональном популяционном исследовании было установлено, что взаимосвязь между психотическими проявлениями и различными расстройствами психики является двунаправленной[3]. Таким образом, психотические расстройства, возможно, являются не только следствием раннего психотического опыта, в то время как клинически высокий риск психоза может быть не "ослабленной" формой психоза, а чем-то иным[4].

В равной степени, если не больше, важно учитывать обратный вопрос, который остается нерешенным: возникает ли большинство первых психотических эпизодов преимущественно у пациентов с состоянием клинически высокого риска. Согласно первоначальным сообщениям, менее половины пациентов проходили через это состояние перед манифестацией психоза[5], значительная же доля, возможно, испытывала лишь непсихотические симптомы. Существуют различные точки зрения, с которых рассматривается стадийная модель психоза: одна из них рассматривает первый психотический эпизод как прогрессирование "психозоподобного" состояния; а другая представляет собой трансдиагностическую модель, в которой ранние стадии могут иметь множество различных исходов[6]. Кроме того, стадийная модель, основанная почти исключительно на симптомах, может пропустить некоторые ранние этапы, где текущие проблемы могут носить более социальный и функциональный характер[7].

Хорошо осознаются трудности, связанные с идентификацией всех или даже большинства лиц, имеющих клинический высокий риск психоза. Однако, решение этой задачи может быть улучшено путем структурирования служб вокруг трансдиагностической стадийной модели. Для обеспечения более высоких темпов понимания подлинной распространенности всех состояний клинически высокой степени риска, необходимо обеспечить более легкий доступ к системе психиатрического обслуживания, а не внедряться в существующие многоступенчатые системы. Расширенная система первичной медико-санитарной помощи с прямым контактом со специализированными программами, такими, как службы раннего вмешательства в психоз, в большей степени может обеспечить выявляемость случаев, как на стадии риска, так и на стадии первого психотического эпизода, чему способствует использование цифровых и мобильных технологий, популярных среди молодежи.

Как утверждают авторы, селективное вмешательство у лиц с клинически высоким риском может способствовать улучшению исхода первого психотического эпизода, помимо замедления или предотвращения психоза за счет улучшения обслуживания. С другой стороны, имеются некоторые свидетельства того, что у лиц, обладающих клиническим повышенным риском, и у которых развивается психоз, несмотря на меры, предпринятые для снижения прогрессирования заболевания, по сути, может быть худшее течение и исход[8]. Такие вариации в исходах будут также зависеть от того, будет ли состояние клинически высокого риска в конечном счете являться общим этапом на пути к первому психотическому эпизоду: если нет, то меры, направленные на эти состояния, какими бы эффективными они ни были на индивидуальном уровне, будут в конечном итоге иметь ограниченные возможности для улучшения исходов в отношении первого психотического эпизода в целом.

Авторы также совершенно правильно подчеркивают важность предотвращения дальнейшего снижения последующего лечения первого психотического эпизода. Однако, исключительный акцент на рецидиве для оценки клинических исходов может оказаться недостаточным по ряду причин, включая вариации в определении того, что является рецидивом, традиции полагаться на госпитализацию как показатель рецидива и, что самое важное, вариации в продолжительности рецидива. Возможно, было бы лучше контролировать и поддерживать более длительные периоды ремиссии как позитивных, так и негативных симптомов, с учетом единого мнения в отношении операционального определения ремиссий[9] и весьма значительной доли различий в функциональных исходах, объясняемых продолжительностью ремиссий[10].

Хотя ранее использование инъекционных антипсихотических препаратов пролонгированного действия, как это было предложено авторами, может повысить шансы симптоматической ремиссии, их использование в контексте многокомпонентных психосоциальных мер, проводимых службами раннего вмешательства, может принести дополнительные преимущества. Несмотря на это, почти половина пациентов, находящихся в полной ремиссии, может не достичь удовлетворительного функционального исхода[11] из-за нескольких причин, включая сохраняющиеся негативные симптомы, нелеченную коморбидную патологию (например, социальную фобию), употребление ПАВ, нестабильные жилищные условия и самостигматизацию. Эти препятствующие факторы, по всей вероятности, потребуют целенаправленного психологического вмешательства. Например, в случае негативных симптомов медикаментозное вмешательство, видимо, имеет ограниченный эффект, в то время как некоторые конкретные психологические и психосоциальные меры, по всей видимости, являются более эффективными[12].

Два других соображения могут способствовать улучшению исходов в случае возникновения первого психотического эпизода и состояний клинически высокого риска. Для улучшения исходов необходимо уделять больше внимания вопросам, связанным с семьей пациента и процессам, способствующим выздоровлению. Кроме того, в настоящее время все шире изучаются цифровые технологии для получения дополнительных преимуществ в целях содействия выздоровлению и предотвращению рецидивов после первого психотического эпизода. И, наконец, что немаловажно,

огромное глобальное бремя психоза, на которое авторы совершенно справедливо ссылаются, потребует глобальных усилий, которые предполагают понимание подходящих моделей помощи населению с различной культурой, экономикой, географией и политикой.

Итак, можно было бы представить более подробную концепцию раннего вмешательства в психоз как состоящую из двух компонентов, один из которых относится к усилению службы первичной психиатрической помощи, разработанной для этой возрастной группы, а второй — к развитию более специализированной помощи как для состояний риска, так и для возникших серьезных психических расстройств, таких как психозы. Первый из них обеспечит доступность помощи для лиц, подверженных риску не только психоза, но и других, от умеренных до тяжелых психических расстройств, в то время как второй будет обеспечивать соблюдение условий для обеспечения современного комплексного лечения с доказанной эффективностью. Необходимы дальнейшие исследования для определения методов, которые помогли бы обеспечить распределение пациентов в зависимости от надлежащей интенсивности и продолжительности вмешательств, основываясь на стадии заболевания.

Ashok Malla[1], Jai Shah[1,2], Shalini Lal[3]
[1]Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada; [2]Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada; [3]School of Rehabilitation, University of Montreal and University of Montreal's Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada

Перевод: Шуненков Д. А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3): 274-275)

Библиография

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psychiatry 2017;16:251-65.
2. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. Psychol Med 2013;43:2077-86.
3. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. Am J Psychiatry 2016;173: 997-1006.
4. van Os J, Murray RM. BMJ 2013;346:f304.
5. Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ et al. Eur Psychiatry 2015; 30:405-16.
6. Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Br J Psychiatry 2013;202:243-5.
7. Larson MK, Walker EF, Compton MT. Expert Rev Neurother 2010; 10:1347-59.
8. Malla A, De Bonville M, Shah J et al. Early Interv Psychiatry (in press).
9. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Am J Psychiatry 2005; 162:441-9.
10. Jordan G, Lutgens D, Joober R et al. J Clin Psychiatry 2014;75:e566-72.
11. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Schizophr Bull 2010;36:1001-8.
12. Lutgens D, Gariepy G, Malla A. Br J Psychiatry 2017;210:324-32.

DOI:10.1002/wps.20453

Смещение вмешательств с последиагностического этапа на додиагностический

Около двадцати лет назад развитие психоза рассматривалось в качестве первого признака расстройства шизофренического спектра. Крупномасштабные эпидемиологические исследования с тех пор показали, что некоторые отклонения от нормального развития встречаются до первого психотического эпизода, по крайней мере, у части молодых людей, у которых позже развивается шизофрения. В то время как в детстве наблюдается средняя задержка в развитии способностей ходить, разговаривать и читать, наиболее заметным отклонением во время подросткового возраста является снижение взаимодействия с сверстниками и снижение академической успеваемости[1].

Дети, у которых позже развиваются психотические расстройства, могут иметь некоторые аномалии поведения, с шизотипическими или шизоидными чертами, которые выражаются в малом количестве (или отсутствии) близких друзей и наличием меньших социальных связей в спорте, увлечениях и других командных видах деятельности. Периодические обманы восприятия и магические убеждения испытывают около 40% детей, у которых позже развивается шизофрения[2,3]. Во втором десятилетии жизни, когнитивное снижение становится очевидным, что проявляется в более низкой школьной успеваемости по сравнению с сибсами и родителями, дублировании классов или даже в уходе из школы[4,5]. Наконец, после полового созревания, проявляются (или усиливаются) субклинические психотические симптомы, что указывает на период ультравысокого риска (UHR).

Конечно, есть много исключений, и у некоторых молодых людей первый психотический эпизод развивается на фоне полного здоровья, полноценных социальных и когнитивных функций. Тем не менее, около половины психотических больных демонстрирует признаки, которые являются подсказками для ранней диагностики и вмешательств. Все более крупные когорты лиц с UHR показывают, что когнитивное снижение является наиболее показательным предиктором перехода в психоз[5-7], вместе с тяжестью субклинических психотических жалоб.

Животные модели, данные генетики и визуализационные исследования в группах высокого риска, исследования детей с синдромом делеции хромосомы 22q11 и посмертные исследования пролили свет на нейробиологические отклонения, происходящие на этих ранних стадиях, до так называемого первого психотического эпизода. Снижение функционирования ГАМК, особенно в клетках-канделябрах, снижение NMDA-рецепторной активности, усиление окислительных процессов и недостаточность утилизаторов активных форм кислорода (особенно глутатиона), повышенное провоспалительное состояние головного мозга и снижение функционирования митохондрий в различной степени повышает восприимчивость человека к развитию шизофрении. Некоторые из этих нейробиологических отклонений могут измеряться in vivo (например, концентрация глутатиона и ГАМК при магнитно-резонансной спектроскопии; воспаление – при позитронно-эмиссионной томографии), в то время как другие не доступны измерению (плотность клеток-канделябров). Эти знания обеспечивают основу для потенциального целенаправленного лечения конкретных восприимчивых подгрупп людей с подобным фенотипом, но они еще не готовы к клиническому применению.

Эпидемиологические, когортные исследования, и исследования «случай-контроль» свидетельствуют о нескольких факторах риска, наблюдающихся в подростковом периоде, которые могут еще больше увеличить риск возникновения психоза. Среди них наркомания, жестокое отношение, социальное отчуждение, депривация сна, стрессовые события, воспалительные заболевания и иммиграция.

В то же время, были проведены экспериментальные исследования по интервенциям в доклинический период, которые показали эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) (однако, без сравнения с группой активного контроля)[8] и нутритивной поддержки омега-3 жирными кислотами (но не воспроизведенной на большей выборке)[9].

В настоящее время мы не знаем все, что хотели бы знать, чтобы как можно раньше предотвратить переход к психозу у предрасположенных подростков, но у нас есть некоторые основные мишени, на которые мы уже можем воздействовать. Каждый год мы ждем, чтобы наше знание стало полным, но у многих молодых людей, в конечном итоге, развиваются расстройства шизофренического спектра. Эта тема должна обладать высоким приоритетом в психиатрических исследованиях, так как даже у лиц с UHR, у которых не развивается психоз, как правило, имеется тенденция к проявлению (других) тяжелых психиатрических проблем. Психическое заболевание, затрагивающее подростков или молодых людей, оказывает большое влияние на самого человека, а также на его семью, окружение и общество в целом.

Есть несколько путей движения вперед, как для исследователей, так и для работников здравоохранения. Для последних, школы являются наиболее важными партнерами для сотрудничества, так как когнитивное функционирование является очень важным фактором риска. Когнитивное снижение впервые обнаруживается в школе, и снижение функционирования, по сравнению с предыдущими годами, с заметным отклонением от сверстников, должно являться причиной для контакта с медицинскими работниками, которые могут провести скрининг на (субклинические) психотические признаки. В случае их наличия, необходимо создать рабочий союз между сотрудниками психиатрической службы, семьей и школой, чтобы предотвратить возникновение других факторов риска, т.е. не допустить, чтобы подросток начал злоупотреблять наркотиками, активно предотвращать (или прекращать) факт жестокого отношения (издевательств) и социальной изоляции, регулировать воздействие стресса и продолжительность сна.

Для исследователей, индивидуальные нейробиологические отклонения на стадии UHR должны быть исследованы на предмет коррекции специфическими вмешательствами, такими как поддержка n-ацетилцистеином, для того чтобы восстановить функционирование глутатиона, глутаматергическими или ГАМК-ергическими препаратами для улучшения работы ингибиторных интернейронов, и омега-3 жирными кислотами или противовоспалительными средствами для восстановления оптимального состояния мозга. Кроме того, КПТ для UHR нуждается в сравнении с другими психосоциальными вмешательствами, и её эффективность должна быть протестирована на групповом уровне и на конкретных группах пациентов.

Подводя итоги, можно сказать что, для того, чтобы предотвратить переход к психозу у предрасположенных подростков, для всех нас существует большой объем работы, которую нужно сделать как можно быстрее.

Iris E. Sommer[1], Celso Arango[2]

[1]Department of Psychiatry, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; [2]Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERSAM; IiSGM, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Перевод: Шуненков Д. А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3): 275-276)

Библиография

1. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59: 449-56.
2. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57: 1053-8.
3. Fisher HL, Caspi A, Poulton R et al. Psychol Med 2013;43:2077-86.
4. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A et al. Am J Psychiatry 2014;171: 91-101.
5. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B et al. Schiz- ophr Bull 2016;42:77-86.
6. Niendam TA, Bearden CE, Johnson JK et al. Schizophr Res 2006;84: 100-11.
7. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE et al. Schizophr Res 2009;109: 60-5.
8. Ising HK, Kraan TC, Rietdijk J et al. Schizophr Bull 2016;42:1243-52.
9. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. JAMA Psychiatry 2017;74: 19-27.

DOI:10.1002/wps.20454

Раннее вмешательство в психоз: многое сделано, но предстоит сделать гораздо больше

Хотя термин «раннее слабоумие» (dementia praecox), приписывается Крепелину, впервые использовал его в 1852 г. Б.О. Морель для описания 14-летнего подростка: "его блестящие интеллектуальные способности со временем совершенно угасли. Некая бездеятельность, сродни эмоциональному и умственному оскудению, заменили предшествующую активность. В больнице подросток улучшил физические показатели, но психическое состояние ухудшилось, и он окончательно был признан безнадежным случаем"[1].

Морель описывал случай больше в демонстрационном ключе, а не в качестве диагностической категории. «Безнадежность», хроническое и прогрессивно ухудшающееся течение стали для Крепелина объединяющей чертой некоторых психических расстройств, включенных в категорию раннего слабоумия. Блёйлер расширил сферу диагноза, выявив набор базисных симптомов (четыре "А", в настоящее время рассматриваемые как негативные симптомы). Теперь мы знаем, что ни хроническое течение, ни какой-либо набор базисных симптомов не являются патогномоничными для шизофрении. Наше понимание многих аспектов этого состояния остается сомнительным; мы не можем претендовать ни на точность, ни на определенность в

нашем диагнозе. Шизофрения, кажется, вписывается в концепцию неопределенности Пирсона (Pearson's concept of uncertainty) не из-за существующих методических и измерительных ограничений, а благодаря самой природе изучаемого феномена[2].

Fusar-Poli и др.[3] напоминают нам о многих областях неопределенности, которые все еще сохраняются в диагностике, ведении и прогнозировании исходов первого психотического эпизода, где развитие служб раннего вмешательства поставило несколько новых вопросов, частично ответив на некоторые старые. Эти службы улучшают краткосрочные и среднесрочные исходы первого психотического эпизода. Как представляется, некоторые формы целенаправленных вмешательств для "состояний психического риска" задерживают возникновение развернутого психоза. Стадийный подход к широкой категории психотических расстройств может предложить новые возможности и пути для исследований и клинической практики. Во всем этом мы можем быть уверены. Остальное находится в состоянии равновесия, а мы каким-то образом находимся за пределами понимания этого наиболее человеческого из всех состояний. Психоз (в том числе шизофрения), в основном, является расстройством "я" (disorder of the self). Субъективное "я" остается неуловимым для наблюдателя, так же, как и расстройства "я".

Несмотря на неопределенности и ожесточенные споры о границах и пределах диагностических категорий психоза, мы все еще можем гордиться некоторыми изменениями, которые были достигнуты благодаря движению раннего вмешательства. В Великобритании нам повезло получить новые значительные инвестиции для создания служб раннего вмешательства в 2004 году, и в последнее время была установлена весьма амбициозная цель сократить продолжительность нелеченного психоза. С 1 апреля 2016, более чем 50% людей, переносящих первый психотический эпизод, должны были получить определенный объем помощи, рекомендованный Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (NICE) в течение двух недель после обращения.

За прошедшее десятилетие мы получили интересные и неожиданные уроки благодаря развитию служб раннего вмешательства. Удивительным фактором, влияющим на продолжительность нелеченного психоза, являются задержки во вторичных психиатрических службах, особенно если больные впервые обратились за помощью в психиатрические службы для детей и подростков[4]. Длительность нелеченого психоза поддается влиянию; развитие прямого пути оказания помощи в сочетании с кампанией по информированию общественности может почти вдвое сократить его длину[5]. Просто развитие служб раннего вмешательства, даже если они не имеют конкретной функции раннего обнаружения, может уменьшить продолжительность нелеченого психоза и, следовательно, обеспечить быстрое и раннее лечение первого психотического эпизода[6].

Мы не должны удивляться тому, как много остается не определено. Крепелин полагал, что шизофрения является одной нозологической формой, сродни третичному сифилису с его прогрессивно ухудшающимся течением. Блёйлер признал гетерогенность расстройства, считая его родом, нежели видом[7]. Службы раннего вмешательства имеют дело, скорее, с расширенной категорией психоза, а не только с шизофренией. Неудивительно, что это увеличило области неопределенности. Мы находимся на том же этапе понимания патофизиологии психоза, на котором находилось понимание водянки в древние времена, когда она на протяжении веков лечилась механическим удалением жидкостей из организма (кровопусканием, пиявками, проколами и т.д.)[8]. Медицина начала разработку специфической этиологической терапии только тогда, когда были дифференцированы почечная и сердечная причины водянки. Психоз, скорее всего, является окончательным общим результатом ряда различных психопатологических процессов. Факт, что наши современные методы лечения являются скорее симптоматическими, чем этиологическими, просто отражает наше ограниченное понимание причин, лежащих в основе болезни. Дофаминовая дисфункция является механизмом возникновения симптома, а не причиной психоза, следовательно, антипсихотики только облегчают симптомы. Для того, чтобы коренным образом изменить течение расстройства или предотвратить его развитие, потребуется несколько новых достижений в нейронауке. Социальная эпидемиология подтвердила наличие нескольких факторов окружающей среды, которые увеличивают риск психоза. Биологические основы психоза, скорее всего, являются эпигенетическими, а не базируются на последовательности ДНК, и "призма эпигенетики" (prism of epigenetics) может дать подсказки там, где традиционные генетические или экологические парадигмы оказались неэффективны[9].

Службы раннего вмешательства оказали глубокое влияние на клиническую практику и пользовательский опыт, который редко измеряется, часто является неосязаемым, не учитывается в клинических исследованиях, и, следовательно, редко обсуждается, но является очевидным для тех, кто работал до и после того, как эти службы стали доступными. Мы больше не считаем 14-летнего с развивающимся психозом "безнадежным случаем". В докладе Британской Комиссии по шизофрении[10] сказано: "мы видели, что может быть достигнуто с подходами к уходу и лечению в службах раннего вмешательства в психоз, которые сосредоточены на решении проблем. Сегодня, вместо пожизненного заключения, молодые люди в службах раннего вмешательства получают надежду. Им помогают восстановиться, многие возвращаются в колледж или на работу, чтобы жить обычной жизнью, как и все остальные ".

Это фундаментальный клинический, концептуальный и философский сдвиг, и его эффект является эмпирическим, как и сам психоз.

Swaran Singh
Division of Health Sciences, Warwick Medical School, University of Warwick, Warwick, UK

Перевод: Шуненков Д. А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Корнева М.Ю. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3): 276-277)

Библиография

1. Adityanjee A, Aderidigbe Y, Theodoridis D et al. Psychiatry Clin Neurosci 1999;53:437- 48.
2. Laudanski LM. Between certainty and uncer- tainty. Heidelberg: Springer, 2013.
3. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. World Psy- chiatry 2017;16:251-65.
4. Birchwood M, Connor C, Lester H et al. Br J Psychiatry 2013;203:58-64.
5. Connor C, Birchwood M, Freemantle N et al. BMC Psychiatry 2016;16:127.
6. Marshall M, Hussain N, Bork N et al. Schizophr Res 2014;159:1-6.
7. Odegaard O. Br J Psychiatry 1967;113:813- 22.
8. Eknoyan G. Kidney Int Suppl 1997;59:S118- 26.
9. Oh G, Petronis A. Schizophr Bull 2008;34:1122-9.
10. Schizophrenia Commission. The abandoned illness. London: Rethink Mental Illness, 2012.

DOI:10.1002/wps.20455

Сравнение увеличения срока службы ранних интервенций на три года и стандартной помощи в следующие после двух лет применения ранних интервенций при лечении первого психотического эпизода: рандомизированное одиночное слепое исследование

Ashok Malla[1,2], Ridha Joober[1,2], Srividya Iyer[1,2], Ross Norman[3], Norbert Schmitz[1,4], Thomas Brown[1,4], Danyael Lutgens[1,2], Eric Jarvis[1,5], Howard C. Margolese[1,6], Nicola Casacalenda[1,5], Amal Abdel-Baki[7], Eric Latimer[1,4], Sally Mustafa[2], Sherezad Abadi[2]

[1] Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada;
[2] Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada;
[3] Departments of Psychiatry and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, and London Health Sciences Centre, London, ON, Canada;
[4] Douglas Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada;
[5] Jewish General Hospital, Montreal, QC, Canada;
[6] McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada;
[7] University of Montreal Hospital Centre, Montreal, QC, Canada

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

Резюме

Целью настоящего исследование было установить дает ли увеличение длительности ранних интервенций на три дополнительных года после двух лет лечения первого психотического эпизода более высокие результаты по сравнению с передачей пациентов на лечение после двух лет применения ранних интервенций в обычные условия. Мы провели рандомизированное простое слепое клиническое исследование с применением рандомизации типа «урна», сбалансированной по полу и злоупотреблению ПАВ. Набор участников осуществлялся через службу ранних интервенций города Монреаль. Пациенты в возрасте от 18 до 35 лет (n=220) посредством рандомизации были распределены на две группы (n=110 в каждой группе): группа пролонгированных ранних интервенций (ПРИ) и лечение стандартным способом. ПРИ включало комплексный подход к лечению ("case management" – «ведение случая», подразумевающее активное участие пациента в дискуссии и включающее в себя оценку потребностей, планирование, уведомление о доступных вариантах помощи с целью достижения экономически эффективного результата, отвечающего комплексным нуждам пользователя – прим.перев.), семейные интервенции, когнитивно-поведенческую терапию, кризисные интервенции. Лечение стандартным способом подразумевало передачу пациента в первичную сеть (амбулаторная общемедицинская и социальная службы, а также служба семейных врачей) и во вторичную специализированную службу(амбулаторная психиатрическая служба). Кумулятивная продолжительность ремиссии позитивных и негативных симптомов являлась основным критерием эффективности. У пациентов из группы ПРИ наблюдалась значительно бóльшая средняя продолжительность ремиссии позитивных симптомов (92,5 недель против 63,6 недель, t=4,47; p<0,001), ремиссия негативных симптомов (73,4 против 59,6 недель, t=2,84; p=0,005), а также позитивных и негативных симптомов вместе (66,5 против 56,7 недель, t=2,25; p=0,03) – по сравнению с пациентами, получавшими лечение стандартным способом. Пациенты из группы ПРИ дольше сохраняли приверженность лечению (средняя продолжительность лечения 131,7 недель по сравнению со 105,3 недели, t=3,98; p<0,001 при наблюдении врачом общей практики; 134,8±37,7 недель по сравнению с 89,8±55,2 недели, t=6,45; p<0,0001 при наблюдении другими специалистами сферы здравоохранения), а также получили больше условных единиц терапевтических интервенций (в среднем, 74,9 по сравнению с 39,9; t=4,21; p<0,001 при взаимодействии с врачом общей практики, и 57,3 по сравнению с 28,2; t=4,08; p<0,001 при взаимодействии с другими специалистами сферы здравоохранения). Длительность лечения независимо влияла на длительность ремиссии позитивных симптомов (t=2,62; p=0,009). В то же время, количество условных единиц терапевтических интервенций, назначенных любым специалистом сферы здравоохранения, влияло на длительность ремиссии как негативных симптомов (t= -2,70; p=0,008), так и позитивных и негативных симптомов (t= -2,40; p=0,02). Ретроспективный анализ показал, что пациенты, распределенные в первичную медицинскую сеть на основании лучшего клинического состояния на момент рандомизации, сохранили к концу исследования лучшие результаты, в особенности, в отношении ремиссии негативных симптомов. Полученные данные свидетельствуют о том, что продление ранних интервенций на три дополнительных года имело положительное влияние на длительность ремиссии позитивных и негативных симптомов, по сравнению с лечением стандартным способом. Этот вывод может способствовать тому, что текущая практика будет изменена и ранние интервенции начнут применяться дольше, чем в течение первых двух лет после первого психотического эпизода.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, продление периода применения ранних интервенций, лечение стандартным способом, позитивные симптомы, негативные симптомы, исход, ремиссия

(World Psychiatry 2017;16:278–286)

Средний уровень распространенности психотических расстройств, включающих, преимущественно, расстройства шизофренического спектра и аффективные психозы, в течение жизни составляет 4%[1,2]. Эти расстройства имеют выраженные негативные последствия личного, социального и экономического характера[3,4].

Исход заболевания и траектория его развития, как правило, определяются в течение «критического периода» (т.е. в течение первых лет после начала заболевания)[5-7]. Этот факт способствовал созданию специализированных служб ранних интервенций во многих странах мира[8,9]. Эти службы характеризуются всеобъемлющим, мультимодальным, фазоспецифическим подходом к лечению пациентов с первым психотическим эпизодом. Этот подход, как правило, подразумевает активное ведение каждого случая с предоставлением доступа к многочисленным психосоциальным службам в дополнение к лечению медикаментами[9] и, в некоторых случаях, активные усилия по сокращению задержек во времени до начала лечения[10].

Преимущества, получаемые в краткосрочной перспективе в результате применения ранних интервенций в отношении пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению с лечением стандартным способом, подтверждены в нескольких исследованиях, оценивавших синдромальный и функциональный исходы, злоупотребление психоактивными веществами, уровень агрессии и/или суицидальное поведение, частоту повторных госпитализации и экономическую эффективность[10-13]. Хотя результаты этих исследований выглядят многообещающе, эффект ранних интервенций не всегда удается сохранить при передаче пациентов в стандартные условия после двух лет их применения, как показало исследование OPUS I[15].

Другое неконтролируемое исследование, в котором в течение двух лет применялись значительно менее интенсивные интервенции, показало более обнадеживающие результаты. В этом исследовании была зафиксирована более высокая частота ремиссии позитивных симптомов после двух лет применения ранних интервенций при последующем пятилетнем периоде наблюдения, чем в исследовании OPUS I (54,3% и 41,3%, соответственно)[16].

В двух наиболее поздних исследованиях были получены неоднозначные результаты. Исследование, проведенное в Гонконге, продемонстрировало положительные результаты продления ранних интервенций на третий год[17]. Другое недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Дании (OPUS II) использовало в качестве основного критерия эффективности выраженность негативных симптомов, не выявило преимуществ в результате продления ранних интервенций с двух до пяти лет при сравнении двух летними ранними интервенциями и дальнейшем ведением пациента стандартным способом в течение последующих трех лет[18].

По аналогии с только что опубликованным исследованием OPUS II, целью настоящего исследования с рандомизированным контролируемым простым слепым дизайном было установить, дает ли продление лечения пациента в службе ранних интервенций на весь «критический» пятилетний период лучшие результаты по сравнению с двумя годами ранних интервенций и последующим ведением пациента стандартным способом.

МЕТОД

Дизайн и участники

Основная гипотеза, тестировавшаяся в настоящем исследовании, заключалась в том, что экспериментальная группа, т.е. участники, в отношении которых ранние интервенции применялись в течение пяти лет, должна продемонстрировать значительно более длительную ремиссию позитивных и негативных симптомов по сравнению с контрольной группой (участниками, проходившими лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и наблюдавшимися стандартным способом в течение трех последующих лет).

Исследование проводилось с 2008-го по 2015-й год. Мы использовали открытый рандомизированный контролируемый дизайн. До рандомизации все пациенты с первым психотическим эпизодом в течение двух лет проходили лечение в одной из служб ранних интервенций, входящих в структуру Университета Мак Гилл. Эти службы в своей работе руководствуются методическими рекомендациями, основанными на модифицированной модели активного ведения пациента, а также на использовании наименьших эффективных доз лекарственных препаратов и на применении кризисных вмешательств, семейных интервенций, сфокусированных на выздоровлении групповых методов, когнитивно-поведенческой терапии по показаниям[9,19,20].

В исследование были включены пациенты, способные дать информированное согласие, отвечающие критериям диагноза психотического расстройства по DSM-IV (психозы шизофренического спектра или аффективные психозы), подтвержденного с помощью Структурированного клинического интервью для диагностики расстройств оси I в DSM-IV (Издание для пациентов[21]), и прошедшие 24 (+/-3) месяца лечения в одной из вышеупомянутых служб ранних интервенций. Включение пациентов в исследование осуществлялось независимо от того, находились они в ремиссии или нет, а также независимо от наличия или отсутствия сопутствующего наркологического диагноза. К критериям исключения относились неспособность дать информированное согласие и бегло говорить по-английски или по-французски, а также IQ ниже 70 по результатам применения краткой версии теста Векслера для взрослых[22].

Рандомизация и распределение пациентов

Всем пациентам с первым психотическим эпизодом, проходившим лечение в службе ранних интервенций Университета Мак Гилл, было предложено принять участие в исследовании. Как правило, это предложение делалось после 18-ти месяцев наблюдения. На отметке 24 (±3) месяцев пациенты, отвечавшие критериям включения и исключения и давшие письменное информированное согласие, были распределены в экспериментальную или в контрольную группу статистиком, не имевшим отношения ни к одной из структур, задействованных в исследовании. Распределение осуществлялось с помощью компьютеризированного протокола рандомизации типа «урна»[23]. Эта процедура улучшает случайное распределение посредством корректировки вероятностей на основании ключевых входных параметров (пол и сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами), которые были способны влиять на исход. Результаты распределения в группы были помещены в непрозрачные конверты, которые затем заклеивались.

Пациенты уведомлялись о результатах рандомизации, и, в том случае, если они попадали в группу ведения стандартным способом, процесс передачи начинался в течение двух недель. Базовое оценивание проводилось координатором исследования до рандомизации. Оценка исходов лечения по окончании исследования осуществлялась квалифицированным исследователем, не участвовавшим в лечении пациентов и не имевшим доступа к их историям болезни, и проводилась с помощью слепого в отношении терапевтических интервенций метода и в условиях, отличных от клинических. Пациенты получали инструкцию и напоминания о том, что им не следует раскрывать характер лечения, имя и место работы лечащего врача. В дополнение к этому данные, полученные из каждой истории болезни, были перекодированы координатором проекта, и вся информация, связанная с характером лечения, была удалена.

Основные показатели эффективности

Клиническая ремиссия является одним из наиболее желательных исходов. Кроме того, она тесно связана с восстановлением уровня функционирования[24-26]. В соответствии с дизайном исследования, длительность ремиссии позитив-

ных или негативных симптомов, а также и тех и других (полная ремиссия), являлась основным показателем эффективности. В дополнение к этому, мы также указывали процент пациентов, находившихся в ремиссии по крайней мере три месяца в течение периода осуществления наблюдения. Ремиссия оценивалась с помощью Шкалы оценки позитивных симптомов, ШОПС (Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS)[27] и Шкалы оценки негативных симптомов, ШОНС (Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS)[28] каждые три месяца. Считалось, что пациенты, набравшие два или менее балла по всем глобальным показателям (дополнительным субшкалам) любой из шкал, находятся в ремиссии по соответствующей шкале, а пациенты, набравшие два или менее балла по всем глобальным показателям обеих шкал, находятся в полной ремиссии.

В момент рандомизации демографические и клинические данные извлекались из базы данных и проходили процесс подтверждения каждым пациентом во время первого интервью. Терапевтический контакт определялся как профессиональная интервенция, осуществленная в личном присутствии пациента специалистом, являющимся врачом или иным специалистом службы охраны здоровья (например, куратор случая – как правило, социальный работник – прим.перев.). Во всех без исключения случаях применялись антипсихотические препараты второго поколения, а их дозы выражались в эквивалентной дозе хлорпромазина29. Комплаенс оценивался самими пациентами, не проверялся никакими анализами и не подтверждался лечащими врачами, чтобы избежать демаскирования ослепления. По возможности предпринимались попытки проверок на уровне аптек, выдающих препараты пациентам.

Исследование получило одобрение Этического комитета Университета Мак Гилл. Всем пациентам выплачивалась компенсация транспортных расходов в размере 20 американских долларов при каждом освидетельствовании в процессе исследования. Размер выборки был рассчитан на основании результатов, полученных в предыдущем неконтролируемом исследовании продления ранних интервенций[16] на время ремиссии позитивных симптомов. Учитывая отсев пациентов с течением времени, мы рассчитали, что выборка из 220 пациентов, распределенных на две терапевтические группы, и 167 пациентов, прошедших итоговое освидетельствование, будут достаточными для того, чтобы обеспечить исследованию мощность, способную зарегистрировать существенные различия между группами в отношении основных показателей эффективности.

Интервенции

Интервенция в экспериментальной группе

Интервенция в экспериментальной группе представляла собой продление ранних интервенций (ПРИ) на три дополнительных года после первых двух и включала описанные ниже элементы.

Модифицированное активное ведения случая, учитывающее нужды первичных пациентов на ранних стадиях болезни9, применялось в качестве основного подхода. Нагрузка каждого куратора составляла 20-22 пациента. В фазе продления ранних интервенций куратор постоянно концентрировал внимание на адекватных терапевтических целях, таких как соблюдение предписанного режима лечения, возвращение к работе и/или учебе, повышение осведомленности пациента о его болезни, снижение госпитализма, предоставление кризисных интервенций и поощрение независимости.

Куратор пациента способствовал поддержанию у подопечного состояния ремиссии преимущественно тем, что помогал соблюдать режим лечения, контролировал употребление психоактивных веществ/алкоголя, обучал выявлять ранние признаки обострения. Для каждого пациента был создан индивидуальный список ранних признаков обострения. Этот список составлялся на основе совокупности продромальных симптомов, отмечавшихся до начала первого эпизода заболевания и симптомов, наблюдавшихся в течение первых 24 месяцев лечения. Во время каждого контакта куратор оценивал ранние признаки обострения и обучал пациента следить за ними самостоятельно с целью предотвращения последующих обострений. Применение превентивной стратегии в отношении ранних признаков обострения непрерывно отслеживалось во время ежемесячных встреч кураторов с исследовательской командой.

Семьям пациентов из группы ПРИ предлагалось пройти серию структурированных обучающих встреч, кроме того, им предлагались различные групповые семейные интервенции[31]. Во время исследования функционировала группа семейной взаимопомощи.

Когнитивно-поведенческая терапия предоставлялась на основании тех же критериев, которые использовались до рандомизации (большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, резидуальные психотические и/или негативные симптомы). Психотерапевты получали еженедельные супервизии от коллег. Записи психотерапевтических сессий подвергались проверке на предмет соответствия требуемого качества. Объемы употребления алкоголя и психоактивных веществ за предшествующие шесть месяцев оценивались с помощью метода ретроспективной хронологической оценки (“time-line follow-back”, “TLFB”), и при необходимости проводились краткосрочные интервенции, направленные на снижение злоупотребления указанными веществами[32]. Интервенции длились до 20 минут и основывались на принципах мотивационного интервью. Кураторы проходили обучение и получали супервизии от одного из исследователей.

Интервенция в контрольной группе

Интервенция в контрольной группе заключалась в том, что пациенты получали лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет, после чего получали лечение стандартным способом в течение последующих трех лет. Процесс происходил следующим образом: пациенты, рандомизированные в группу, получавшую лечение стандартным способом, передавались в общемедицинскую сеть или в общепсихиатрическую сеть – т.е. получали лечение, которое было бы доступно им в случае, если бы они не участвовали в исследовании. При этом передача осуществлялась на один из двух уровней: в «первичную» сеть (в Квебеке в нее входят семейные врачи, амбулаторная и социальная служба с разной степенью поддержки со стороны психиатрической службы) или в специализированную сеть (амбулаторная служба, существующая при больницах, в которых прием ведется, в основном, психиатрами, однако в работе принимают участие также специалисты другого профиля и медсестры).

До проведения рандомизации специалисты, совместно с пациентами и их семьями, принимали решение о том, какой вариант больше подходил пациенту в рамках доступного лечения стандартным способом, с учетом степени сложности его проблем, определяемой в течение первых двух лет лечения в службе ранних интервенций. В более сложных случаях рекомендовалось наблюдение в специализированной службе. В случае, если состояние пациента было стабильным в течение продолжительного времени, рекомендовалось передавать его под наблюдение в первичную сеть. Каждый пациент, который в результате рандомизации должен был получать лечение стандартным способом, переходил под наблюдение в новое место после встречи, в которой принимали участие новый врач и куратор пациента из службы ранних интервенций. Встреча сопровождалась составлением и передачей соответствующей документации.

Анализ данных

Мы оценивали продолжительность времени, в течение которого пациенты получали лечение в соответствии со своим распределением. Мы также сравнивали количество терапевтических контактов, осуществленных пациентами в обеих группах. Анализ данных осуществлялся, в основном, с помощью метода множественной регрессии. Длительность ремиссии позитивных, негативных, а также тех и других симптомов вместе была переменной, представлявшей основной интерес. Место и число (а также продолжительность) терапевтических контактов, осуществленных любым специалистом в рамках исследования, рассматривались в качестве независимых переменных и вводились в анализ в порядке перечисления. Вследствие наличия высокой линейной зависимости между числом и продолжительностью терапевтических контактов, эти переменные вводились поочередно.

Указанные переменные были выбраны вследствие их потенциала искажать результаты, связанные с первичным итоговым результатом исследования. Например, ожидалось, что в группе ПРИ будет бóльшая частота терапевтических контактов вследствие того, что минимальная частота встреч куратора и пациента должна была быть не реже одного раза в месяц. При этом средняя частота встреч составляла один раз в две недели и могла увеличиваться, если того требовало состояние пациента. Таким образом, частота терапевтических контактов может влиять на результат, независимо от модели лечения. Важно было также выяснить, оказывала ли длительность лечения независимое влияние на результаты, учитывая разницу в длительности участия в исследовании между двумя группами.

Кроме того, мы сравнили долю пациентов, находившихся в ремиссии в течение как минимум трех месяцев (за один период освидетельствования) в любой момент исследования в каждой из групп. В описанный анализ были включены все пациенты, которые прошли хотя бы одно освидетельствование после рандомизации.

В случае, если данные о первичном исходном результате отсутствовали вследствие того, что пациенты пропускали некоторые освидетельствования, информация дополнялась клиническими данными, взятыми из историй болезни и записей, сделанных во всех службах в рамках ПРИ и лечения стандартным способом. Опытный ассистент, принимавший участие в исследовании, был обучен реконструкции ремиссии позитивных и негативных симптомов на основании историй болезни. Полученные результаты проверялись координатором проекта, после чего данные, собранные до момента завершения исследования или выхода из исследования, включались в анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс набора участников, рандомизации и распределения по группам описан в статье, содержащей протокол исследования[33]. Обновленная схема исследования CONSORT (Рис.1) иллюстрирует процесс распределения пациентов в момент рандомизации, число пациентов, получавших лечение в соответствии с распределением (ПРИ или лечение стандартным способом), число пациентов, выбывших из исследования и число пациентов, включенных в анализ. Таблица 1 показывает, что существенных различий между двумя группами – ПРИ (N=110) и лечение стандартным способом (N=110) – ни по одному из демографических или клинических параметров, включая состояние ремиссии, на момент рандомизации отмечено не было. Число пациентов, распределенных в группу, получавшую лечение стандартным способом, и переданных в первичную (N=51; 46,4%) и специализированную (N=48; 43,6%) сети, было практически равным. При этом 11% пациентов выбыло из исследования после рандомизации и до передачи в вышеописанные условия. Процесс передачи пациентов в службу, предоставлявшую лечение стандартным способом, начинался в течение двух недель после рандомизации, однако зависел от возможностей и политики принимающей службы и зачастую существенно затягивался (среднее значение составило 25,7±16,1 недель). Пациенты в группе ПРИ продолжали контакт со своими кураторами и психиатрами в условиях той же службы ранних интервенций, что и до рандомизации.

В период проведения исследования один пациент умер по неустановленной причине (на 30-й неделе), один пациент, рандомизированный в группу ПРИ, был депортирован (через 23,2 недели), и четыре пациента (три в группе лечения стандартным способом – через 84,0, 139,2 и 91,5 недели, а также один в группе ПРИ – через 50,7 недели) уехали из города. Ни в одной из групп не было суицидов. Данные, касающиеся этих пациентов, и собранные до момента выбытия их из исследования, были включены в анализ. Средняя доза антипсихотических препаратов была сопоставима в обеих группах (299,9±350,1 и 329,7±342,9 мг/день в хлорпромазиновом эквиваленте в группе ПРИ и в группе лечения стандартным способом, соответственно). За время проведения исследования в группе ПРИ клозапин получали девять пациентов, в группе лечения стандартным способом – семь. Доля пациентов, соблюдающих терапевтические рекомендации, в соответствии с данными самоотчетов, была очень высока: 103 (95%) пациента в группе ПРИ и 73 пациента (93%) в группе лечения стандартным способом.

В конце исследования статус 49 пациентов был раскрыт. Большинство из этих пациентов (N=40) входили в группу ПРИ и практически все они непреднамеренно упомянули место прохождения лечения или имя куратора во время освидетельствования, проводимого исследователями. Считалось, что пациент выбывает из исследования, если он пропускал 3 последовательных визита-освидетельствования. Число пациентов, завершивших все 36 месяцев исследования в соответствии с условиями протокола, в группе ПРИ было существенно выше, чем в группе лечения стандартным способом (N=87; 79,1% и N=53; 48,2%, соответственно; χ^2=22,7; p<0,001). Продолжительность участия в исследовании (время до выбытия из исследования) была существенно выше в группе ПРИ (среднее значение 133,2±43,4 недели), по сравнению с группой лечения стандартным способом (среднее значение 101,7±53,9 недель; t=4,76; df=218; p<0,001). Полный объем данных для оценки первичной конечной точки (ремиссии) от момента рандомизации до завершения исследования (или выбытия из исследования) в отношении ремиссии позитивных симптомов имелся у 98 (89,1%) пациентов, в отношении ремиссии как позитивных, таки и негативных симптомов – у 82 (74,5%) пациентов из группы ПРИ. В группе лечения стандартным способом цифры составили 96 (87,2%) и 72 (65,5%) пациента, соответственно.

Из Табл.2 видно, что пациенты из группы ПРИ оставались в лечебной программе намного дольше, чем пациенты из группы, получавшей лечение стандартным способом (131,7±37,4 против 105,3±51,5 недель при наблюдении врачом; t=3,98; p<0,001; 134,8±37,7 против 89,8±55,2 недель при наблюдении другими сотрудниками сферы здравоохранения; t=6,45; p<0,0001). Пациенты из группы ПРИ получили существенно большее число интервенций, произведенных врачом или другими специалистами сферы здравоохранения по сравнению с пациентами из группы лечения стандартным способом (74,9±43,6 против 39,9±69,1; t=4,21; p<0,001; и 57,3±37,3 против 28,2±59,6; t=4,08; p<0,001, соответственно).

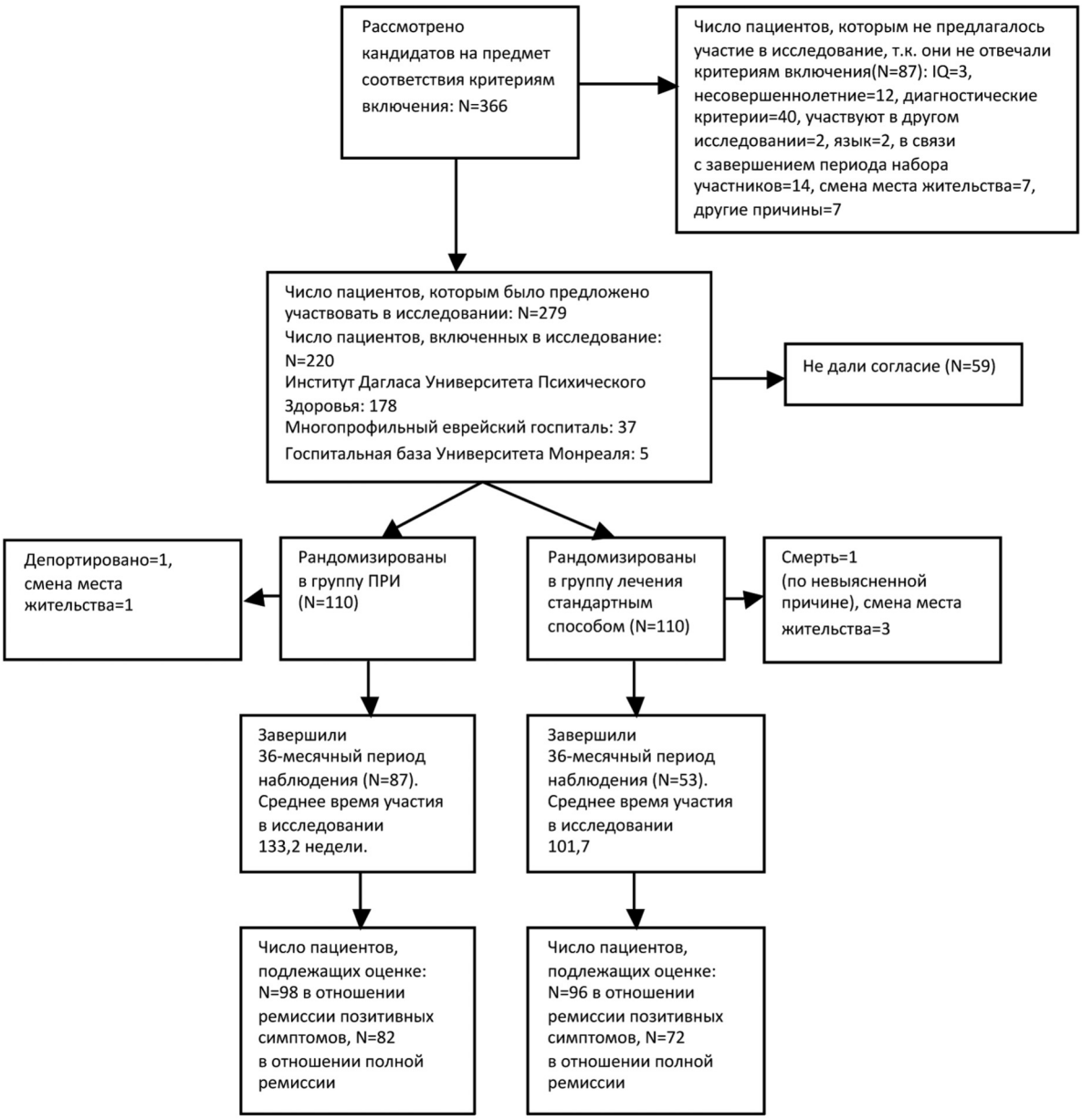

Рис.1 Схема исследования CONSORT. ПРИ – продление ранних интервенций

Ремиссия

У пациентов в группе ПРИ ремиссия позитивных симптомов длилась гораздо дольше, чем у пациентов в группе лечения стандартным способом (средняя продолжительность 92,5±41,9 против 63,6±46,7 недель, стандартизированный бета-коэффициент=0,34; t=4,47; p<0,001). Ни место прохождения лечения, ни число контактов со специалистами не оказывали существенно влияния. Длительность лечения имела значительный независимый эффект на длительность ремиссии позитивных симптомов (стандартизированный бета-коэффициент=0,20; t=2,62; p=0,009): чем дольше пациент получал лечение, тем дольше позитивные симптомы были в ремиссии (Табл.3).

В отношении ремиссии негативных симптомов результаты были в пользу ПРИ, и влияние условий лечения было существенным (среднее значение 73,4±43,7 против 59,6±47,0 недель; стандартизированный бета-коэффициент=0,15; t=2,84; p=0,005). Хотя место проведения лечения не оказывало независимого влияния, было показано, что количество единиц терапевтических вмешательств, проведенных любым специалистом, производило выраженный эффект (стандартизированный бета-коэффициент=-0,25; t=-2,70; p=0,008): большее количество интервенций было ассоциировано с меньшей продолжительностью ремиссии (Табл.3). Длительность лечения не оказывала никакого влияния (стандартизированный бета-коэффициент=0,12; t=1,46; p=0,15).

В отношении полной ремиссии (ремиссии как позитивных, так и негативных симптомов) между группами (ПРИ и лечение стандартным способом) имелось статистически значимое различие (среднее значение 66,5±41,6 против 56,7±45,0 недель; стандартизированный бета-коэффициент=0,23; t=2,25; p=0,03). Место лечения не оказывало влияния на исход, количество же интервенций оказывало влияние (стандартизированный бета-коэффициент=-0,25; t=-2,40; p=0,02): большее число терапевтических взаимодействий со специалистами сопровождалось меньшей продолжительностью полной ремиссии позитивных и негативных симптомов (Табл.3). Продолжительность лечения такого эффекта не имела (стандартизированный бета-коэффициент=-0,01; t=-0,12; p=0,90).

Между группами не было существенных различий в отношении доли пациентов, отвечавших критериям ремиссии негативных, позитивных симптомов или тех и других, т.е. полной ремиссии (в течение как минимум трех и более месяцев) в любой момент исследования (см. Табл.4). Важно

Таблица 1. Демографические и клинические показатели на момент рандомизации			
	Всего (N=220)	**ПРИ (N=110)**	**Лечение стандартным способом (N=110)**
Возраст во время первого психотического эпизода (лет ± стандартное отклонение SD)	22,4±4,4	21,9±4,1	22,96±4,7
Пол (число мужчин, %)	151 (68,6%)	75 (68,2%)	76 (69,1%)
Семейное положение (не состоят в браке, %)	200 (90,9%)	103 (93,6%)	97 (88,2%)
Образование (Общеобразовательная школа или ниже, %)	103 (46,8%)	53 (48,2%)	50 (45,4%)
Продолжительность психотического эпизода до начала лечения (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	49.3±123.6 (среднее значение = 11.6 недель)	52.4±148.8 (среднее значение = 8.3 недель)	46.3±92.7 (среднее значение = 12.7 недель)
Основной диагноз – расстройство шизофренического спектра (N,%)	143 (65,0%)	74 (67,3%)	69 (62,7%)
Сопутствующий диагноз злоупотребление психоактивными веществами или зависимость (N,%)	105 (47,7%)	52 (47,3%)	53 (48,2%)
Доза антипсихотических препаратов в хлорпромазиновом эквиваленте (мг, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	314,6±332,6	299,9±350,1	329,7±342,9
ШОПС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	6,5±9,7 (N=216)	7,1±10,4 (N=107)	6,0±8,9 (N=109)
ШОНС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	13,8±11,6 (N=204)	13,6±10,4 (N=103)	14,0±12,8 (N=101)
Ремиссия позитивных симптомов (N,%)	161 (73,2%)	81 (73,6%)	80 (72,7%)
Ремиссия негативных симптомов (N,%)	107 (48,6%)	53 (48,2%)	54 (49,1%)
Полная ремиссия (N,%)	92 (41,8%)	45 (40,9%)	47 (42,7%)
ПРИ – продление ранних интервенций. ШОПС – Шкала для оценки позитивных симптомов (SAPS – Scale for the Assessment of Positive Symptoms). ШОНС – Шкала для оценки негативных симптомов (SANS – Scale for the Assessment of Negative Symptoms).			

Таблица 2. Лечение, полученное в период наблюдения				
	Количество интервенций (среднее значение ± стандартное отклонение SD)		**Длительность лечения (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)**	
	ПРИ	**Лечение стандартным способом**	**ПРИ**	**Лечение стандартным способом**
Врачи	74,9±43,6*	39,9±69,1	131,7±37,4*	105,3±51,5
Другие специалисты сферы здравоохранения	57,3±37,3*	28,2±59,6	134,8±37,7**	89,8±55,2
ПРИ – продление ранних интервенций. *p<0,001; **p<0,0001				

отметить, что на момент рандомизации (Табл.1) доля пациентов, распределенных в группу ПРИ или в группу лечения стандартным способом и находившихся в ремиссии в отношении позитивных симптомов (73,6% и 72,7%), негативных симптомов (48,2% и 49,1%), позитивных и негативных симптомов (40,9% и 42,7%), была ниже, чем в конце исследования (82,7% и 78,1%; 62,5% и 60,5%; 58,5% и 58,3%, соответственно). Однако эти различия не были статистически значимыми.

Ретроспективный анализ

Как было сказано выше, пациенты, в результате рандомизации распределенные в группу лечения стандартным способом, были переданы в первичную сеть (N=51) или в специализированную сеть (N=48). Выбор между этими двумя вариантами осуществлялся обдуманно и основывался на стремлении привести в соответствие потребности пациентов и уровень оказываемой помощи, чтобы максимизировать пользу от лечения. На момент рандомизации пациенты, переданные в первичную сеть, имели более высокий уровень образования. Пациенты, переданные в специализированную сеть, имели более ярко выраженные позитивные и негативные симптомы, реже находились в ремиссии в отношении позитивных, негативных или и тех и других симптомов, а также чаще имели сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами/алкоголем (Табл.5).

Других различий по иным параметрам, в том числе по продолжительности нелеченного психотического эпизода, между этими двумя группами не было. В период наблюдения пациенты, получавшие лечение в специализированной сети, получили существенно большее количество терапевтических интервенций, проведенных врачом или иными специалистами (p<0,001). Также, не было различий во времени, в течение которого пациенты оставались в лечебной программе. Однако пациенты, наблюдавшиеся в специализированной сети, получали лечение от иных специалистов дольше (средняя продолжительность 101,4±49,5 против 76,5±58,8 недель; t=-2,08; p=0,04) и более часто (среднее значение 45,5±84,0 против 12,1±13,9 недель; t=-2.48; p=0.01). Вероятно, это объясняется сочетанием более выраженных клинических потребностей и большей доступности иных специалистов в специализированной сети.

К концу периода наблюдения пациенты, получавшие лечение в первичной сети, находились в ремиссии по негативным симптомам в течение более длительного времени (p<0,01). Различия в отношении ремиссии позитивных симптомов имели схожую тенденцию, однако не достигали статистической значимости. Доля пациентов, отвечавших критериям ремиссии по негативным, позитивным или тем и другим симптомам в любой момент периода наблюдения, была существенно выше в первичной сети (p<0,001) (Табл.5).

Таблица 3. Переменные, влияющие на длительность ремиссии (регрессионный анализ)					
	Бета	**Среднеквадратическая ошибка (SE)**	**Стандартизированный бета-коэффициент**	**t**	**p**
Ремиссия позитивных симптомов					
Группа	31,58	7,06	0,34	4,47	<0,001
Место лечения	-4,35	9,82	-0,03	-0,44	0,66
Длительность лечения	0,20	0,08	0,20	2,62	0,009
Ремиссия негативных симптомов					
Группа	13,79	6,98	0,15	2,84	0,005
Место лечения	-9,18	8,00	-0,08	-1,65	0,10
Количество интервенций	0,25	0,09	-0,25	-2,70	0,008
Ремиссия позитивных и негативных симптомов					
Группа	19,80	8,80	0,23	2,25	0,03
Место лечения	-10,40	11,03	-0,08	-0,94	0,35
Количество интервенций	0,28	0,12	-0,25	-2,40	0,02

Таблица 4. Доля пациентов, находящихся в ремиссии в любой момент исследования				
	ПРИ	**Лечение стандартным способом**	**χ^2**	**t**
Ремиссия позитивных симптомов	81/98 (82,7%)	75/96 (78,1%)	0,63	0,47
Ремиссия негативных симптомов	55/88 (62,5%)	49/81 (60,5%)	0,07	0,87
Полная ремиссия	48/82 (58,5%)	42/72 (58,3%)	0,01	1,00
ПРИ – продление ранних интервенций				

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной вывод данного исследования заключается в том, что, после первых двух лет лечения в службе ранних интервенций пациенты с первым психотическим эпизодом, продолжившие наблюдаться в той же службе (ПРИ) после рандомизации в течение последующих трех лет, находились в ремиссии по позитивным, негативным, а также по тем и другим симптомам вместе (полная ремиссия) существенно дольше, чем пациенты, распределенные в группу лечения обычным способом.

Бóльшая продолжительность ремиссии позитивных и негативных симптомов в группе ПРИ, вероятно, объяснялась значительными усилиями кураторов. Основные усилия были направлены на то, чтобы пациенты продолжали участвовать в лечебном процессе, чтобы повторные приемы осуществлялись достаточно часто, чтобы подход к лечению оставался гибким и включал как амбулаторный прием по месту жительства, так и прием на базе больниц, чтобы пациенты были вовлечены в постоянную оценку риска обострения их заболевания, чтобы различные виды психологической помощи были своевременно доступны (например, семейная терапия, когнитивно-поведенческая терапия), чтобы проблемы злоупотребления психоактивными веществами/алкоголем оставались под контролем в рамках лечебной программы.

Кроме того, у пациентов был прямой доступ (без предварительной записи) к врачу-психиатру, который вел их случай, и зачастую кураторы способствовали таким контактам своих пациентов. В службе ранних интервенций особое внимание уделяется оценке психосоциальных потребностей пациента, и доступность психосоциальных интервенций могла способствовать поддержанию ремиссии негативных симптомов – учитывая известное, хотя и умеренное, влияние психосоциальных интервенций на негативные симптомы[34,35]. Обратная зависимость между количеством терапевтических интервенций и длительностью ремиссии негативных симптомов, а также полной ремиссии, вероятнее всего, свидетельствует о том, что пациентам вне ремиссии необходимо более частые контакты с лечебной службой.

Согласно результатам исследования, среди пациентов, рандомизированных в обе группы, происходило не только поддержание уровня ремиссии, но и увеличение числа случаев ремиссии любого типа (См. Таблицы 1 и 4). На основании этого можно сделать вывод о том, что положительные изменения, происходившие в результате лечения в службе ранних интервенций в течение первых двух лет, могут сохраняться даже у пациентов, переведенных под наблюдение в обычные условия. Однако наибольший интерес представляло то, как долго ремиссия позитивных или негативных симптомов в подобных случаях могла поддерживаться, учитывая выраженную связь между длительностью ремиссии и функциональным исходом[24,25]. Результаты предыдущего исследования с участием пациентов с первым психотическим эпизодом (N=159) показали, что к концу двухлетнего периода вклад длительности ремиссии позитивных и негативных симптомов составил, соответственно, 15% и 13% из 38% объяснимой вариативности функционального исхода (трудоустройство и социальные взаимоотношения)[27].

Сравнение с предыдущим исследованием, проведенным с участием пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших интенсивное лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и впоследствии находившихся под малоинтенсивным наблюдением в той же службе, может добавить смысла и помочь оценить актуальность приведенных здесь выводов[16]. Хотя итоговые результаты исследований нельзя сравнивать напрямую, исход данного исследования подтверждает превосходство ПРИ в отношении влияния на позитивные симптомы, выявленное в предыдущем исследовании[16]. Однако наше исследование также продемонстрировало преимущества ПРИ в отношении влияния на длительность ремиссии негативных симптомов и, как следствие, на длительность полной ремиссии позитивных и негативных симптомов. В предыдущем исследовании не было контрольной группы, получавшей альтернативное лечение. Другое исследование, проведенное недавно в Гонконге, также продемонстрировало независимое влияние продления лечения в службе ранних интервенций на дополнительный год после первых двух лет[17]. Однако при сравнении настоящего исследования с гонконгским необходимо учитывать существенные различия в культуре и ресурсах.

Последнее исследование, проведенное в Дании в рамках программы OPUS, не выявило существенных различий в

Таблица 5. Ретроспективный анализ: пациенты, переведенные под наблюдение в первичную и специализированную службы.

	Первичная сеть (N=51)	Специализированная служба (N=48)	Тест	p
Базовые характеристики				
Уровень образования выше полного среднего (N, %)	31 (60,8%)	18 (39,1%)	χ^2=4,53	0,03
Злоупотребление ПАВ	20 (46,5%)	28 (68,3%)	χ^2=4,06	0,05
ШОПС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	2,4±3,5	9,7±10,1	z =-4,37	<0,001
ШОНС, общий балл (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	10,7±10,4	19,9±14,4	t =-3,39	<0,001
Ремиссия позитивных симптомов (N, %)	45 (88,2%)	26 (54,2%)	χ^2=14,15	<0,001
Ремиссия негативных симптомов (N, %)	32 (62,7%)	16 (33,3%)	χ^2=8,54	<0,001
Полная ремиссия (N, %)	31 (60,8%)	10 (20,8%)	χ^2=16,26	<0,001
Период наблюдения и исход				
Количество терапевтических интервенций (среднее значение ± стандартное отклонение SD)	20,8±24.8	60,1±94,9	z =3.90	<0,001
Длительность лечения (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	102,3655.3	107,7±48,8	t =-0,47	0,64
Длительность ремиссии позитивных симптомов (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	75.2±48,6	57,2±42,2	t =1,90	0,07
Длительность ремиссии негативных симптомов (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	73,9±47,8	47,0±41,6	t=2,52	<0,01
Длительность полной ремиссии (недель, среднее значение ± стандартное отклонение SD)	66,1±46,4	46,9±40,6	t=1.66	0,10
Число пациентов, находящихся в ремиссии по позитивным симптомам в любой момент времени (N, %)	44 (86,3%)	24 (50,0%)	χ2=15,12	<0,001
Число пациентов, находящихся в ремиссии по негативным симптомам в любой момент времени (N, %)	33 (64,7%)	11 (22,9%)	χ2=17,49	<0,001
Число пациентов, находящихся в полной ремиссии в любой момент времени (N, %)	31 (60,8%)	7 (14,6%)	χ2=22,32	<0,001

ПАВ – психоактивные вещества. ШОПС – Шкала для оценки позитивных симптомов. ШОНС – Шкала для оценки негативных симптомов.

выраженности негативных симптомов между пациентами, изначально получавшими лечение в службе ранних интервенций в течение двух лет и впоследствии либо оставшимися под наблюдением в этой службе на три дополнительных года, либо переданными на лечение в обычные условия[18]. Различия между результатами нашего исследования и исследования OPUS можно объяснить с разных сторон. В исследовании OPUS оценка выраженности негативных симптомов проводилась только дважды – после рандомизации и в конце исследования. Мы же в своем исследовании оценивали негативные и позитивные симптомы каждые три месяца в течение всего исследования. Полученные различия не связаны с более высокой интенсивностью лечения в группе ПРИ в нашем исследовании, т.к. в нем соотношение числа кураторов и пациентов было 22:1, а в исследовании OPUS – 15:1. Однако, по всей видимости, между этими двумя исследованиями существуют различия в интенсивности лечения, доступного в стандартных условиях («лечение стандартным способом»): в исследовании OPUS сообщается о более высокой интенсивности лечения в стандартных условиях – например, в Дании помощь кураторов доступна на этом уровне. И последнее, но не менее важное замечание заключается в том, что длительность ремиссии, возможно, является более надежной характеристикой основного показателя эффективности из-за его прочной взаимосвязи с функциональным исходом, чем выраженность симптомов в любой момент времени.

Одним из ограничивающих факторов исследования с длительным периодом наблюдения является коэффициент выбытия участников. Этот коэффициент в нашем исследовании в группе лечения стандартным способом (51,8%) был выше, чем в группе ПРИ (20,9%). Тринадцать этапов подробных освидетельствований, хотя и добавляли надежности с методологической точки зрения, могли при этом способствовать потере участников из-за многочисленных повторных осмотров и потере слепого статуса с течением времени. Несмотря на это, доля участников, завершивших 3х-летний этап наблюдения после рандомизации, в нашем исследовании сопоставима с результатами OPUS (66% и 71%). Кроме того, пациенты в обеих группах продолжали участвовать в исследовании в течение достаточно продолжительного времени (в среднем, 133,2 недели в группе ПРИ и 101,7 недели в условиях лечения обычным способом). Для оценки первичного итогового результата нам были доступны данные о 65-89% пациентов, благодаря доступности дополнительной информации, содержавшейся в историях болезни. Качество записей различалось в разных учреждениях и, скорее всего, было выше в службе ранних интервенций, что могло повлиять на часть результатов. Координатор проекта прилагал существенные усилия для того, чтобы проверить точность информации, извлекаемой исследовательской командой. Необходимость в получении этой дополнительной информации возникала только в трети случаев. Такой способ может быть более точным, чем восполнение пробелов, возникших в результате пропущенного освидетельствования, данными, полученными при предыдущей встрече, проведенной три месяца назад. В результате использования этого метода подстановки данных можно пропустить изменения симптомов, происходящие в течение такого продолжительного периода.

Высокий уровень вовлеченности пациента в процесс лечения является целью работы большинства служб ранних интервенций. Коэффициент выбытия участников был ниже в группе ПРИ, что может отражать лучшую вовлеченность пациентов в этой группе по сравнению с группой, получавшей лечение стандартным способом, и это достигается, по всей видимости, тем, что центральная роль отводится курации и преемственности лечебного процесса в

группе ПРИ. Для пациентов, рандомизированных в группу лечения стандартным способом, переход под наблюдение в другую службу зачастую был трудным, несмотря на активные усилия по облегчению этого процесса, предпринимаемые сотрудниками службы ранних интервенций. Стабильная вовлеченность пациента в процесс лечения может сама по себе быть важным достижением. Поэтому возможно, что непрерывность лечебного процесса стала важным фактором, обеспечившим лучшие результаты, полученные в группе ПРИ. Хотя наше исследование проводилось на базе сети, состоящей из трех идентичных служб ранних интервенций, существует вероятность, что различия в укомплектованности штата сотрудников и внутренней культуре каждой службы могли влиять на полученные результаты. В группе лечения стандартным способом пациенты находились в одинаковых условиях во всех трех клинических центрах.

Хотя результаты исследования свидетельствуют о превосходстве подхода ПРИ, выраженном в длительности ремиссии у пациентов, получавших лечение в этой группе, возможно, что продление лечения в службе ранних интервенций может особенно положительно сказываться на состоянии лишь некоторых пациентов, для всех же остальных пациентов в этом нет необходимости. Иными словами, состояние пациентов с более благоприятным прогнозом может оставаться хорошим и при переводе их в службу, предоставляющую стандартное лечение и наблюдение на уровне, адекватном их потребностям. Для более подробного изучения данной проблемы мы приводим ретроспективный анализ данных о пациентах, переведенных в стандартные условия. Результаты свидетельствуют о том, что после внимательного анализа нужд, основанного на взглядах пациента и его семьи, а также на динамике состояния пациента в течение первых двух лет лечения в службе ранних интервенций, многие пациенты продолжали чувствовать себя хорошо после перевода в первичную сеть. Эти пациенты имели более высокий уровень образования и реже имели сопутствующий диагноз злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем, кроме того, их состояние было стабильным на момент рандомизации. Как и ожидалось, эти пациенты получали менее интенсивное лечение, чем пациенты, переведенные под наблюдение в специализированную службу и значительно чаще получавшие те или иные терапевтические интервенции от психиатров и других специалистов. Тем не менее, следует обратить внимание на тот факт, что перевод пациентов под наблюдение в другую службу с иными возможностями необходимо осуществлять под пристальным вниманием и с осмотрительностью – это требует значительных усилий со стороны сотрудников службы ранних интервенций, что было продемонстрировано в нашем исследовании.

Итак, в настоящем рандомизированном контролируемом исследовании был изучен вопрос о том, дает ли продление лечения в службе ранних интервенций после первых двух лет лучшие результаты, чем передача пациентов для наблюдения и лечения в стандартные условия. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что для всех пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших лечение в службе ранних интервенций, продление контакта с этой службой на три дополнительных года имело положительные результаты и приводило к лучшему клиническому исходу. Однако, согласно проведенному нами ретроспективному анализу, подгруппа пациентов с благоприятным прогнозом, сформированным на момент окончания двухлетнего периода лечения в службе ранних интервенций, может показать хорошие результаты и в условиях системы с менее интенсивным лечением и наблюдением.

Результаты проведенного нами исследования потенциально могут повлиять на протоколы, регламентирующие длительность лечения в службах ранних интервенций для пациентов с первым психотическим эпизодом, т.к. рекомендует продление такого лечения после первых двух лет. Однако эта рекомендация требует подкрепления подробными экономическими данными, которые будут проанализированы в следующей публикации.

Благодарности

Данное исследование было выполнено при поддержке гранта группы Канадских Институтов Исследований в Области Здравоохранения (грант MCT 94189, регистрационный номер CCT-NAPN-18590). A. Malla получал поддержку по Программе исследовательских кафедр Канады. Авторы выражают благодарность M.-C. Rondeau, N. Pawliuk, A. Rho and K. MacDonald, а также всем участникам исследования.

Библиография

1. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev 2008;30:67-76.
2. Proctor S, Mitford E, Paxton R. First episode psychosis: a novel methodology reveals higher than expected incidence; a reality-based population profile in Northumberland, UK. J Eval Clin Pract 2004;10:539-47.
3. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. BMJ 2000;321:483-4.
4. Rössler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:399-409.
5. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry 1998;172(Suppl. 33):53-9.
6. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry 2001;178:506-17.
7. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. Schizophr Bull 2005;31:723-34.
8. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. Schizophr Bull 1996;22:305-26.
9. Malla A, Norman R, McLean Tet al. A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. Aust N Z J Psychiatry 2003; 37:407-13.
10. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;4:CD004718. World Psychiatry 16:3 – October 2017 285
11. Harvey P-O, Lepage M, Malla A. Benefits of enriched intervention compared with standard care for patients with recent-onset psychosis: a metaanalytic approach. Can J Psychiatry 2007;52:464-72.
12. McCrone P, Craig TK, Power P et al. Cost-effectiveness of an early intervention service for people with psychosis. Br J Psychiatry 2010;196:377-82.
13. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. BMJ 2005;331:602.
14. Linszen D, Dingemans P, Lenior M. Early intervention and a five year follow up in young adults with a short duration of untreated psychosis: ethical implications. Schizophr Res 2001;51:55-61.
15. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. Arch Gen Psychiatry 2008;65:762-71.
16. Norman RM, Manchanda R, Malla AK et al. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. Schizophr Res 2011;129:111-5.
17. Chang WC, Kwong VWY, Chan GHK et al. Prediction of functional remission in first-episode psychosis: 12-month follow-up of the randomizedcontrolled trial on extended early intervention in Hong Kong. Schizophr Res 2016;173:79-83.
18. Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by

three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). BMJ 2017;356:i6681.
19. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:1-30.
20. Iyer S, Jordan G, MacDonald K et al. Early intervention for psychosis: a Canadian perspective. J Nerv Ment Dis 2015;203:356-64.
21. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: New York State Psychiatric Institute, 1995.
22. Christensen BK, Girard TA, Bagby RM. Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition short form for index and IQ scores in a psychiatric population. Psychol Assess 2007;19:236-40.
23. Stout RL, Wirtz PW, Carbonari JP et al. Ensuring balanced distribution of prognostic factors in treatment outcome research. J Stud Alcohol Suppl 1994;12:70-5.
24. Malla A, Norman R, Manchanda R et al. Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. Psychol Med 2002;32:1109-19.
25. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. Schizophr Bull 2010;36:1001-8.
26. Jordan G, Lutgens D, Joober R et al. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. J Clin Psychiatry 2014;75:566-72.
27. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
28. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1983.
29. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry 2003;64:663-7.
30. Birchwood M, Spencer E, McGovern D. Schizophrenia: early warning signs. Adv Psychiatr Treat 2000;6:93-101.
31. McFarlane WR, Lukens E, Link B et al. Multiple-family groups and psychoeducation in the treatment of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995;52: 679-87.
32. Brown TG, Dongier M, Ouimet MC et al. Brief motivational interviewing for DWI recidivists who abuse alcohol and are not participating in DWI intervention: a randomized controlled trial. Alcohol Clin Exp Res 2010;34: 292-301.
33. Lutgens D, Iyer S, Joober R et al. A five-year randomized parallel and blinded clinical trial of an extended specialized early intervention vs. regular care in the early phase of psychotic disorders: study protocol. BMC Psychiatry 2015;15:1.
34. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. Schizophr Bull 2015;41:892-9.
35. Lutgens D, Gariepy G, Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2017;210:324-32.

DOI:10.1002/wps.20456

Эффективность воздействий на психическое здоровье с помощью смартфона при симптомах депрессии: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

Joseph Firth[1,2], John Torous[3,4], Jennifer Nicholas[5,6], Rebekah Carney[1], Abhishek Pratap[7,8], Simon Rosenbaum[5,6], Jerome Sarris[1,9]

[1]NICM, School of Science and Health, Western Sydney University, Campbelltown, Australia; [2]Faculty of Biology, Medicine and Health, Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; [3]Department of Psychiatry and Division of Clinical Informatics, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; [4]Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [5]Black Dog Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia; [6]Faculty of Medicine, School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; [7]Sage Bionetworks, Seattle, WA, USA; [8]Department of Biomedical Informatics and Medical Education, University of Washington, Seattle, WA, USA; [9]Department of Psychiatry, University of Melbourne, Professorial Unit, The Melbourne Clinic, Melbourne, Australia

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)
Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

Быстрое развитие и внедрение технологий смартфонов предоставляет новую возможность для оказания психиатрической помощи в масштабах всей популяции. Несмотря на многоотраслевые инвестиции, широкомасштабную рекламу и доступность для населения, пользу использования приложений для смартфонов в лечении депрессии эмпирически не оценивали. Таким образом, мы провели первый мета-анализ эффективности использования приложений для смартфонов при симптомах депрессии. Поиск по электронной базе данных в мае 2017 г. выявил 18 релевантных рандомизированных контролируемых исследований двадцати двух приложений для смартфонов, с данными о результатах от 3414 участников. Симптомы депрессии редуцировались достоверно значимее в группе, использовавшей приложения, чем в контрольных (g=0,38, 95%CI: 0,24-0,52, p<0,001), без доказательств наличия публикационных ошибок. Воздействие смартфонов имело умеренный положительный эффект в сравнении с группой пассивного контроля (g=0.56, 95%CI: 0.38-0.74) и лишь небольшой эффект в сравнении с группой активного контроля (g=0.22, 95%CI: 0.10-0.33). Эффект воздействия исключительно с помощью смартфонов был выше, чем воздействия, включающие, наряду с использованием смартфона и другие человеческие или компьютерные аспекты, хотя разница статистически незначима. Исследования приложений, направленных на улучшение когнитивных функций, установили значительно меньшее их влияние на симптомы депрессии (p=0,004), чем приложений для психического здоровья. Использование программ мониторинга настроения, воздействия, основанные на когнитивно-бихевиоральной терапии, и приложения, включающие аспекты медитационных техник, незначительно отличались по эффективности. В целом, полученные данные говорят о том, что смартфоны являются многообещающим средством самопомощи при депрессии. Дальнейшие исследования должны выявить то, какие аспекты данных технологий оказывают благоприятное воздействие и на какое население.

Ключевые слова: технологии смартфонов, воздействия на психическое здоровье, депрессия, электронная медицина, мобильная медицина, приложения, развитие когнитивных функций, мониторинг настроения, когнитивно-поведенческая терапия, медитативные техники

(World Psychiatry 2017;16:287–298)

Депрессия в настоящее время признается ведущей причиной нетрудоспособности в мире, затрагивая более чем 300 миллионов людей на земном шаре[1]. В таких странах как США, от депрессии в любой момент времени страдает 9% населения[2]. Кроме личных страданий, депрессия связана с безработицей, ослабленным психическим здоровьем, ухудшением социального функционирования и, в наиболее тяжёлых случаях, с суицидом[3]. Таким образом, при учёте экономической нагрузки вследствие оказания медицинской помощи и утраченной трудоспособности, это расстройство влечёт за собой большие затраты как для отдельного человека, так и для общества[4].

Депрессия – потенциально излечимое состояние с большим спектром доступных методов лечения и психологических воздействий, подтвержденных и доказанных клинически. В то время как выбор фармакотерапии или психотерапии зависит от многих факторов, для большинства людей с легкой или умеренной депрессией они сравнимы по эффективности[5].

Однако, для каждого из этих методов лечения существует много преград. Например, доступность психиатрической помощи остается невысокой, так как практически половина всего населения живет в странах, где на 100000 человек приходится менее одного психиатра[6], а дефицит кадров в области психического здоровья ожидается как в ближайшей, так и в долгосрочной перспективе[7,8]. Кроме того, фармакотерапия и психотерапия могут сопровождаться определенной стигматизацией (особенно среди молодых людей), что в дальнейшем ограничивает эффективность[9,10].

Несмотря на то, что данные виды терапии показали высокую клиническую эффективность для редукции симптоматики, они не всегда обеспечивают полноценную и длительную ремиссию у пациентов. Кроме того, многие люди находятся в состоянии субклинической депрессии или испытывают резидуальные симптомы даже при достижении клинического улучшения в результате лечения. Поэтому необходимы новые основные и/или дополнительные методы снижения распространенности депрессии в масштабах населения.

Цифровые технологии могут стать новым и практически осуществимым вариантом. Мобильные телефоны являются одной из наиболее быстро внедряемых инноваций в последнее время, количество владельцев смартфонов продолжает расти как в развитых, так и в развивающихся стра-

нах[11]. За счет обеспечения повсеместного доступа в Интернет, наряду с возможностью скачивать и запускать приложения, смартфон-технологии предоставляют возможность превратить мобильные телефоны в устройства, которые могут обеспечить глобальные, экономически-эффективные и научно-обоснованные психиатрические услуги «по требованию» и в режиме реального времени[12].

Этот явный терапевтический потенциал вызвал волну интереса и вложений в приложения для психического здоровья от правительств, технологических компаний, общественных организаций и исследовательских групп на международном уровне[13,14]. Но среди большого стремления реализовать потенциал приложений стало трудно отличить фактическую эффективность от столь желаемых притязаний[15]. Среди тысяч доступных приложений для психического здоровья на рынках Apple и Google, поиск эффективного средства, нацеленного на борьбу с депрессией и имеющего доказательную базу, стал непростой задачей для человека[16,17]. Продвижение и увеличение доступности приложений для психического здоровья сейчас представляет вопрос «долга оказания помощи» («duty of care») и уверенности в том, что люди владеют информацией и имеют представление о научно-обоснованных «цифровых» методах лечения депрессии.

В недавнем мета-анализе подтвердили, что различные вмешательства с использованием смартфонов могут положительно влиять на соматические заболевания, в частности, диабет[18], и такие состояния психического здоровья как, например, тревога[19]. Однако, клиническое значение вмешательств с использованием смартфонов на симптомы депрессии до сих пор не установлено. Таким образом, нашей целью было проверить эффективность оказания психиатрической помощи посредством смартфонов для редукции симптомов депрессии в клинической и не клинической популяциях. Мы также провели анализ подгрупп и мета-регрессионный анализ с целью выясненния аспектов воздействий с помощью смартфонов, связанных с большей или меньшей эффективностью относительно симптомов депрессии. Результаты данных мета-анализов обеспечивают первую общую оценку эффективности таких воздействий, а также информацию о вариантах выбора лечения и направлениях будущих исследований в данной области.

Методы

Данный систематический обзор и мета-анализ выполнен согласно положению PRISMA с целью соблюдения прозрачности и полноценности методологии и результатов[20]. Для устранения систематических ошибок стратегия поиска, критерии включения и извлечение данных, также как общий и запланированный анализ подгрупп были строго аналогичны тем, что использовались в предыдущем систематическом обзоре воздействий посредством смартфонов при тревоге[19], как указано в зарегистрированном онлайн протоколе (CRD42017064882).

Стратегия поиска

Мы провели электронный поиск по следующим базам данных: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database, Allied and Complementary Medicine (AMED), Health Management Information Consortium (HMIC), Ovid MEDLINE, Embase и PsycINFO от момента их появления до 1 мая 2017 г. Поиск осуществлялся в соответствии с технологией PICO с использованием ряда связанных слов, чтобы охватить все потенциально приемлемые результаты, касающиеся вмешательств в психическое здоровье посредством смартфонов при симптомах депрессии. Был выполнен дополнительный поиск в Google Scholar, и были оценены списки библиографии найденных статей на наличие других релевантных исследований.

Критерии отбора

Были включены только англоязычные статьи. Все подходящие исследования были рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), оценивающими эффекты воздействий на психическое здоровье посредством смартфонов как минимум с одним способом оценки симптомов депрессии. Нашей целью было изучить эффект от воздействий посредством смартфонов на первичную депрессию, коморбидную депрессию и субклинические депрессивные симптомы. Ограничений релевантных исследований по диагнозу или любым другим клиническим или демографическим характеристики не было.

Три независимых исследователя оценивали релевантность статей (JF, JN и JT) с разрешением всех разногласий через обсуждение. «Смартфоны» определили как мобильные телефоны с наличием 3G или 4G соединения с Интернетом, с возможностью скачивать, устанавливать и запускать внешние приложения. В обзор были включены РКИ воздействий, направленных на улучшение психического здоровья или благополучия (с депрессией в качестве первичного или вторичного исхода), полностью или частично осуществляемых с помощью смартфонов.

Исследования с «пассивными» или «активными» группами контроля удовлетворяли критериям включения. В «пассивных» группах контроля участники не получали никаких вмешательств на протяжении периода исследования (или были помещены в лист ожидания, до тех пор пока в обеих группах будут собраны предварительные и заключительные результаты). Группы «активного» контроля были разделены на те, в которых участники старались следить за временем и вниманием в условиях воздействия смартфон-технологии, использующие приложения, не направленные на лечение депрессии, использующие внутриличностные воздействия или другие формы занятий или вазимодействий с пациентом. Также были включены РКИ, сравнивающие воздействия посредством смартфонов с лечением антидепрессантами. Продолжительность всех подходящих исследований составляла минимум одну неделю (что исключало исследования, оценивающие изменения в настроении посредством единичного использования приложения).

Извлечение данных

Для каждой статьи использовалась систематическая форма экстракции, чтобы выделить следующую информация: а) информация об исследовании (размер выборки, средний возраст участников, диагностическая информация или релевантные критерии включения, продолжительность исследования и качество исследования); б) особенности воздействия (название приложения/программы, частота предписанного использования, заключение из программы, другие дополнительные воздействия, информация о контрольной группе); в) влияние на симптомы депрессии (изменения депрессивных симптомов, оцененных до и после использования смартфона и проведения контрольного вмешательства, используя любую клинически утвержденную оценочную шкалу). В исследованиях, где использовали более одного показателя депрессии, было рассчитано среднее изменение за счет объединения результатов по каждому показателю.

Статистический анализ

Анализ проводился с помощью программы Comprehensive MetaAnalysis 2.022 с использованием модели случайных эффектов[23] для учета неоднородности между исследованиями. Общая разница в изменении депрессивных симптомов при использовании смартфонов и в контрольных группах была объединена для расчета общей величины эффекта смартфонов (по Хеджесу) с 95% доверительными

Рисунок 1. Схема PRISMA выбора исследований

интервалами (CI). В РКИ, в которых сравнивали эффекты воздействия посредством смартфонов с результатами в «пассивных» и «активных» контрольных группах, для первичного анализа были использованы данные сравнения с группами «активного» контроля. После подсчета основных эффектов, в РКИ, которые использовали анализ «намерения лечить» (intention-to-treat), или имели полные данные о результатах, был проведен анализ чувствительности для исследования влияния воздействий с помощью смартфонов.

Для количественной оценки степени статистической неоднородности в мета-анализе, возникшей из-за различий между исследованиями, а не случайно, использовались Кохрановские Q (со значением p) и I^2. Исследования также оценивались, с помощью Cochrane Collaboration's Risk of Bias. Качество исследования было оценено в шести областях пробных моделей (генерация последовательности, сокрытие последовательности распределения, ослепление участников и персонала, ослепление оценки результатов, неполные данные о результатах, выборочное информирование о результатах), оценивая каждую область как высокую, низкую или неизвестную по риску систематической ошибки[24].

Риск публикационной ошибки был изучен с использованием воронкообразного графика размеров исследуемого эффекта, ко всем вышеупомянутым анализам был применен регрессионный тест Эггера (Egger's regression test). Кроме того, был проведен анализ обрезки-наполнения Дюваля и Твиди (a Duval and Tweedie's trim-and-fill analysis) для повторного расчета размера объединенного эффекта после удаления любых исследований, которые могут привести к публикационной ошибке (т.е. небольшие исследования с большими размерами эффекта с положительной стороны воронки). Кроме того, показатель количества неудач-благополучий («fail-safe N») использовали для учета проблем при выборке файлов[25], оценивая количество недостоверных неопубликованных исследований, которые требуются, чтобы значение p превысило 0,05.

Запланированные анализы подгрупп были проведены чтобы оценить, отличаются ли эффекты воздействий с помощью смартфонов при «пассивных» и «активных» условиях контроля. Также, мы провели ряд пробных ретроспективных анализов, чтобы изучить, какие факторы могут повлиять на эффективность воздействий с помощью смартфонов, в частности относительно деталей выборки (т.е. клинической популяции, возраста, пола) и особенностей лечения (т.е. психологическая основа, технологические особенности и продолжительность воздействий).

Результаты

Было выявлено 1517 документов; 981 дубликат был исключен. В ходе скрининга названий и абстрактов было исключено еще 913 статей. Полные тексты были доступны для 68 статей, из которых 16 подходили по критериям. Еще две статьи было найдено посредством поиска на Google Scholar. Таким образом, в мета-анализ было включено 18 уникальных РКИ, оценивающих эффект 22 различных воздействий на психическое здоровье посредством смартфонов. Ход включения/исключения показан на Рисунке 1.

Особенности включенных исследований

Полная информация о каждом исследовании представлена в Таблице 1. Выходные данные доступны о 18 РКИ. В двух исследованиях выходные данные были представлены в формате, не подходящем для мета-анализа, но авторы предоставили необработанные данные для включения статей26,30. Средний возраст варьировал от 18 до 59 лет (медиана – 39 лет). Во всех кроме двух исследований[32,34] как критерий включения использовались симптомы проблем с психическим здоровьем. Для клинических выборок в двух исследованиях были набраны люди с большим депрессивным расстройством[36,43], в двух – с биполярным расстройством[28,30], в одном – молодые люди из первичного звена медицинской помощи с любыми состояниями психического здоровья[40]. В остальных исследованиях были набраны люди из общей популяции, которые методом самоотчета сообщали о легкой/умеренной депрессии[26,27,39,41], суицидальных мыслях/намерениях[42], предполагаемом синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)37, тревожных расстройствах[29,33], бессонице[31] или симптомах посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)[35]. В одном исследовании рассматривались пожилые люди с жалобами на память[38].

Воздействие посредством смартфонов длились от 4 до 24 недель. Симптомы депрессии оценивались как основной результат в 12 исследованиях, и как вторичный – в шести. Для оценки симптомов были использованы: Шкала депрессии, тревоги и стресса (DASS)[44] в трех исследованиях[29,39,40], Шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований45 (Center for Epidemiological Studies Depression scale) в четырех[31,32,38,41]; Шкала депрессии Бека II[46] (the Beck Depression Inventory II) в трех[34,36,43]; Опросник по состоянию здоровья (PHQ)47 в шести[26,27,33,35,42,43]; Шкала Гамильтона для оценки депрессии[48] (the Hamilton Rating Scale for Depression[48]) в одном[30]; Госпитальная шкала тревоги и депрессии49 (HADS) в одном[37]; и шкала депрессии Монтгомери-Асберга[50] (the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) в одном[28].

Результаты оценки Cochrane Risk of Bias представлены в Таблице 2. Выявлено, что наиболее частым фактором риска ошибки является неадекватное ослепление участников, только в 5 из 18 исследований использовались соответствующие вмешательству группы сравнения, в которых участники не знали о своем лечении/контрольном участии или о гипотетических результатах исследования.

Общие эффекты вмешательств посредством смартфонов на симптомы депрессии

Рисунок 2 показывает объединенную величину эффекта воздействий с помощью смартфонов на симптомы депрессии наряду с индивидуальными эффектами каждого использованного приложения. Мета-анализ с использованием модели случайных эффектов показал от небольшого

Таблица 1. Информация о включенных исследованиях

Исследование	Тип выборки	N (каждая группа)	Возраст (в годах, средний)	Дизайн	Другие особенности вмешательства	Оценка результата
Arean et al[26]	Самоотчет, легкая–умеренная депрессии	211, 209, 206	33,9	12 недель Project EVO (приложение для развития когнитивных способностей) vs контрольное приложение Health Tips	Нет	PHQ-9
Birney et al[27]	Самоотчет, легкая–умеренная депрессии	150, 150	40,7	6 недель MoodHacker (приложение, основанное на принципах КБТ для депрессии) vs ссылки на подтвержденные сайты по депрессии	Ежедневные электронные письма для обеспечения дополнительного цифрового контента и оперативного взаимодействия	PHQ-9
Depp et al[28]	DSM-IV, Биполярное расстройство	41, 41	47,5	10 недель PRISM (приложение для контроля за настроением и самоуправления) vs эквивалентная форма контроля на бумаге	Обе группы получили по 4 сеанса индивидуальной терапии	MADRS
Enock et al[29]	Самоотчет, социофобия	158, 141	34,8	4 недели CBM Active (приложение для развития когнитивных способностей) vs пассивные тренировки или группы листа ожидания	Нет	DASS
Faurholt-Jepsen et al[30]	МКБ-10, Биполярное расстройство	33, 34	29,3	6 месяцев MONARCA (приложения для контроля за собой) vs регулярное использование смартфона	Пациенты могли напрямую связаться с врачом в случае ухудшения	HAM-D
Horsch et al[31]	Самоотчет, легкая бессоница	74, 77	39,7	6-7 недель Sleepcare (приложение, основанное на принципах КБТ для бессоницы) vs группы листа ожидания	Нет	CES-D
Howells et al[32]	Общая популяция	57, 64	40,3	10 дней Headspace (приложение для медитаций) vs группы листа ожидания	Нет	CES-D
Ivanova et al[33]	Самоотчет, социофобия	50,51, 51	35,3	10 недель ACTsmart с тренером (приложение, основанное на принципах принятия и ответственности(ACT)) vs ACTsmart без тренера vs группа листа ожидания	Участники также получали бумажный буклет для выполнения заданий и CD с ACT заданиями	PHQ-9
Kahn et al[34]	Ветераны США	44, 41, 42, 46	Н/Д	16 недель программы Mission Reconnect (с использованием медитативных техник) vs программа Prevention and Relationship enhancement vs обе программы вместе vs группа листа ожидания	Стратегии для применения изученных техник в напряженных ситуациях и дополнительные аудио упражнения	BDI-II
Kuhn et al[35]	Самоотчет, травмирующая ситуация + симптомы ПТСР	62, 58	39	3 месяца PTSD Coach (приложение, предоставляющее психообразование, отслеживание симптомов и стратегии самоуправления) vs группа листа ожидания	Нет	PHQ-8
Ly et al[36]	DSM-V, большое депрессивное расстройство	46, 47	30,6	10 недель приложения Behavioral Activation плюс 4 сеанса поведенческой активации тет-а-тет vs 10 сеансjd поведенческой активации тет-а-тет	Нет	BDI-II
Moell et al[37]	Самоотчет, данные для диагностики СДВГ	26, 27	36,8	6 недель LivingSMART (приложение, развивающее самоорганизацию и укрепляющее внимание) vs группа листа ожидания	Компьютерный тренинг о том, как использовать приложение; участникам также выделялся тренер для помощи с приложением	HADS
Oh et al[38]	Пожилые, самоотчет, жалобы на память	18, 19, 16	59,3	8 недель SMART vs. Fit Brains (два приложения на развитие когнитивных способностей) vs контрольная группа листа ожидания	Нет	CES-D

Таблица 1. Информация о включенных исследованиях *(Продолжение)*

Исследование	Тип выборки	N (каждая группа)	Возраст (в годах, средний)	Дизайн	Другие особенности вмешательства	Оценка результата
Proudfoot et al[39]	Самоотчет, легкая–умеренная депрессия	126, 195, 198	39	7 недель MyCompass (приложение, позволяющее следить за своим проблемами с настроением, мыслями и поведением, отслеживающее их тяжесть, с обратной связью в виде советов и предложений по контролю психического здоровья посредством СМС) vs. Контрольные группы и группы листа ожидания	Компьютерные модули, обеспечивающие воздействие, основанное на доказательной медицине	DASS
Reid et al[40]	Пациенты молодого возраста	68, 46	18	2-4 недели MobileTip (приложение, отслеживающее мысли и поведение) vs использование контрольного приложения, отслеживающего нерелевантное поведение	Участники изучали информацию, собранную MobileTip, со своим терапевтом, и им была дана информация по нормализации психического здоровья	DASS
Roepke et al4[1]	Клинически значимая депрессия	93, 97, 93	40,2	1 месяц SuperBetter (приложение, укрепляющее самооценку и самопринятие) vs SuperBetter Plus (приложение с подходом КБТ и позитивной психологии) vs группы листа ожидания	Нет	CES-D
Tighe et al[42]	Недавние мысли о суициде	31, 30	26,3	6 недель ibobbly (приложение, основанное на принципах принятия и ответственности(ACT)) vs группы листа ожидания	24-часовая горячая линия, доступная через приложение, в случае риска суицида	PHQ-9
Watts et al[43]	DSM-IV, большое депрессивное расстройство	10, 15	41	8 недель Get Happy (приложение, основанное на принципах КБТ для депрессии) vs компьютерная КБТ программа	Взаимодействие с врачом в первые 2 недели для проверки и содействию приверженности	BDI-II PHQ-9

КБТ – когнитивно-бихевиоральная терапия, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, PHQ – опросник по состоянию здоровья, MADRS – шкала депрессии Монтгомери-Асберга, DASS – шкала депрессии, тревоги, стресса, HAM-D – Шкала Гамильтона для оценки депрессии, CES-D – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований, BDI-II – шкала депрессии Бека II, HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии, Н/Д – не доступно.

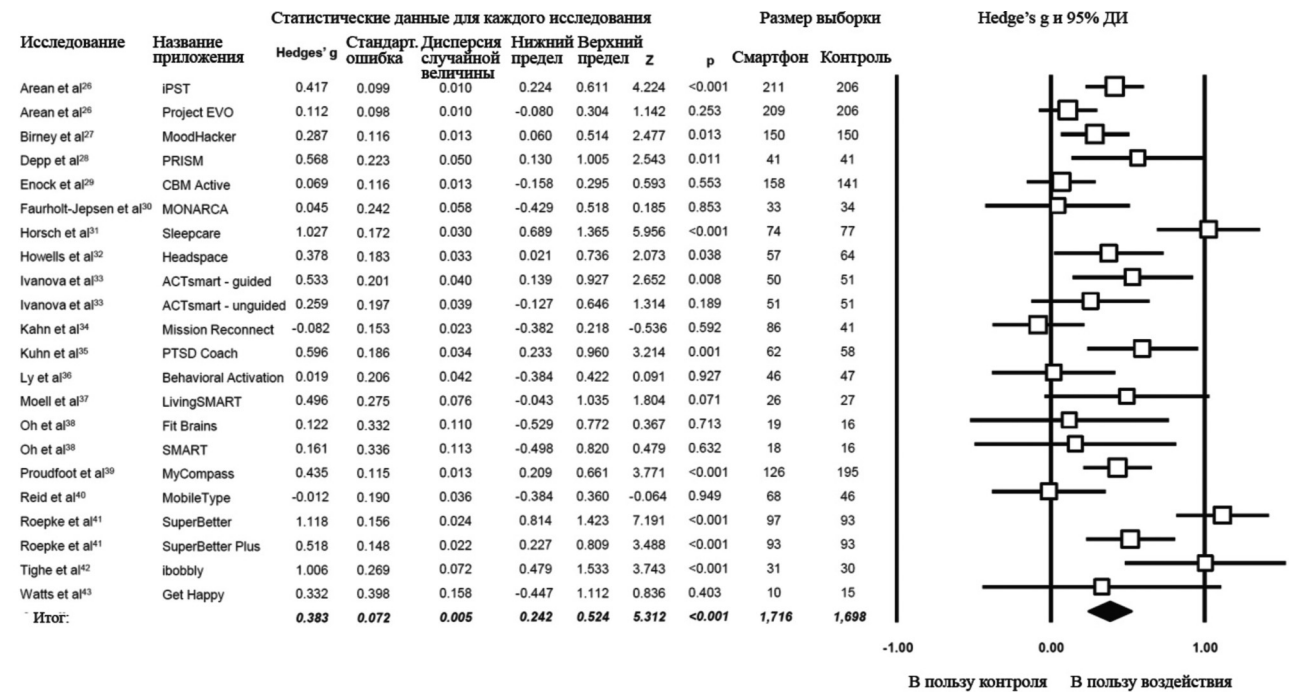

Рисунок 2. Мета-анализ влияния воздействий с помощью смартфонов на симптомы депрессии. Размер ячейки отражает вес исследования. Ромб отражает общую величину эффекта и 95% ДИ.

Таблица 2. Оценка качества включенных исследований

Исследования	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Arean et al[26]	+	+	+	+	+	+	-
Birney et al[27]	+	+	-	+	+	+	-
Depp et al[28]	+	+		+	+	+	+
Enock et al[29]			+	+	+	+	+
Faurholt-Jepsen et al[30]	+	+	-	+	+	+	+
Horsch et al[31]	+	+	-	-	+	+	-
Howells et al[32]	+	+	+	+	-	+	
Ivanova et al[33]	+	+			+	+	-
Kahn et al[34]	+			+	+	+	-
Kuhn et al[35]	+	-	-		+	+	
Ly et al[36]	+	+	+	+	+	+	
Moell et al[37]			-	+	+	+	
Oh et al[38]			-		-	+	+
Proudfoot et al[39]	+	+		+	+	+	+
Reid et al[40]	+	+	+	+	+	+	+
Roepke et al[41]	+	+	-	+	+	+	-
Tighe et al[42]	+	+	-	-	+	+	+
Watts et al[43]	+	+			-	+	

1 – создание случайной последовательности, 2 – сокрытие распределения, 3 – ослепление участников и персонала, 4-ослепление оценки результата, 5-неполные данные о результатах, 6-выборочная отчетность о результатах, 7 – другие систематические ошибки

Таблица 3. Влияние воздействий посредством смартфонов на симптомы депрессии: запланированный анализ подгрупп.

	Исследование	**Размер выборки (смартфон/ контроль)**	**Мета-анализ**				**Гетерогенность**			**Публикационная ошибка (регрессия Эггера)**	
			Hedges' g	**95% ДИ**		**p**	**Q**	**p**	**I^2**	**Intercept**	**p**
Основной анализ	18	1,716/1,698	**0.383**	0.242	0.524	**<0.001**	80.8	**<0.01**	74.0	0.80	0.26
"Намерение лечить" (Intent-to-treat) или полные выходные данные	16	1,669/1,651	**0.399**	0.248	0.550	**<0.001**	80.0	**<0.01**	77.5	1.68	0.15
Смартфон vs. Активный контроль	12	1,195/1,186	**0.216**	0.098	0.334	**<0.001**	20.8	**0.03**	47.2	20.49	0.34
Смартфон vs. Пассивный контроль	13	891/783	**0.558**	0.379	0.736	**<0.001**	34.9	**<0.01**	65.6	0.25	0.25

Значимые величины выделены жирным шрифтом

до умеренного положительный эффект воздействий посредством смартфонов на редукцию симптомов депрессии в сравнении с контрольными группами (18 исследований, N=3414, g=0,383, 95%CI: 0,24-0,52, p<0,001).

Несмотря на то, что имелась неоднородность между данными исследований (Q=80,8, p<0,01, I^2=74,0%), нет доказательств о публикационных ошибках (p=0,255, согласно Egger's regression test), «fail-safe N» составило 567 (приблизительно 567 неопубликованных «нулевых» исследований должно существовать, чтобы настоящее значение p превысило 0,05). Trim and fill анализ не выявил резко отличающихся исследований и, таким образом, не повлиял на наблюдаемую величину эффекта.

Рассматривая только те исследований, что использовали анализ «намерения лечить» (intention-to-treat) и/ или сообщали полные выходные данные, мы выявили аналогичный эффект на симптомы депрессии от воздействий посредством смартфонов (16 исследований, N=3320, g=0,399, 95%CI: 0,25-0,55, p<0,001; Q=80,0, I^2=77,5%).

Запланированный анализ подгрупп выявил, что величины эффектов были значительно выше при сравнении воздействий с помощью смартфонов с группами «пассивного» контроля, «активного» (Q=9,76, p=0,002; Рисунок 3). В сравнении с группами «пассивного» контроля, объединенная величина эффекта среди 13 воздействий посредством смартфонов (N=1674) составила g=0,558 (95%CI: 0,38-0,74), отражая умеренный эффект на симптомы депрессии. Однако, в сравнении с группами «активного» контроля, воздействия с помощью смартфонов имели небольшой эффект на симптомы депрессии (12 исследований, N=2381, g=0,216, 95%CI: 0,10-0,33). Как исследования с «активным» контролем, так и исследования с «пассивным» контролем имели значительную неоднородность, но доказательств публикационных ошибок нет (Таблица 3).

Особенности выборок и влияние на симптомы депрессии

Мы также провели ретроспективный анализ исследований, использовавших расстройства настроения в качестве критерия включения, чтобы выявить в каких группах воздействия посредством смартфонов покажут наибольшую эффективность. Как показано в Таблице 4, единственные группы, в которых воздействия посредством смартфонов значительно уменьшали симптомы депрессии, были группы с легкой-умеренной депрессией, выявленной по самоотчету (5 исследований, N=1890, g=0,518, 95%CI: 0,28-0,75, p<0,001; Q=36,6, I^2=83,6). Среди более маленьких выборок с большим депрессивным расстройством, биполярным аффективным расстройством и тревожными расстройствами (по два исследования каждое) значительного эффекта не было.

Мета-регрессионный анализ со смешанными эффектами применили с целью выяснить, повлияли ли на результаты

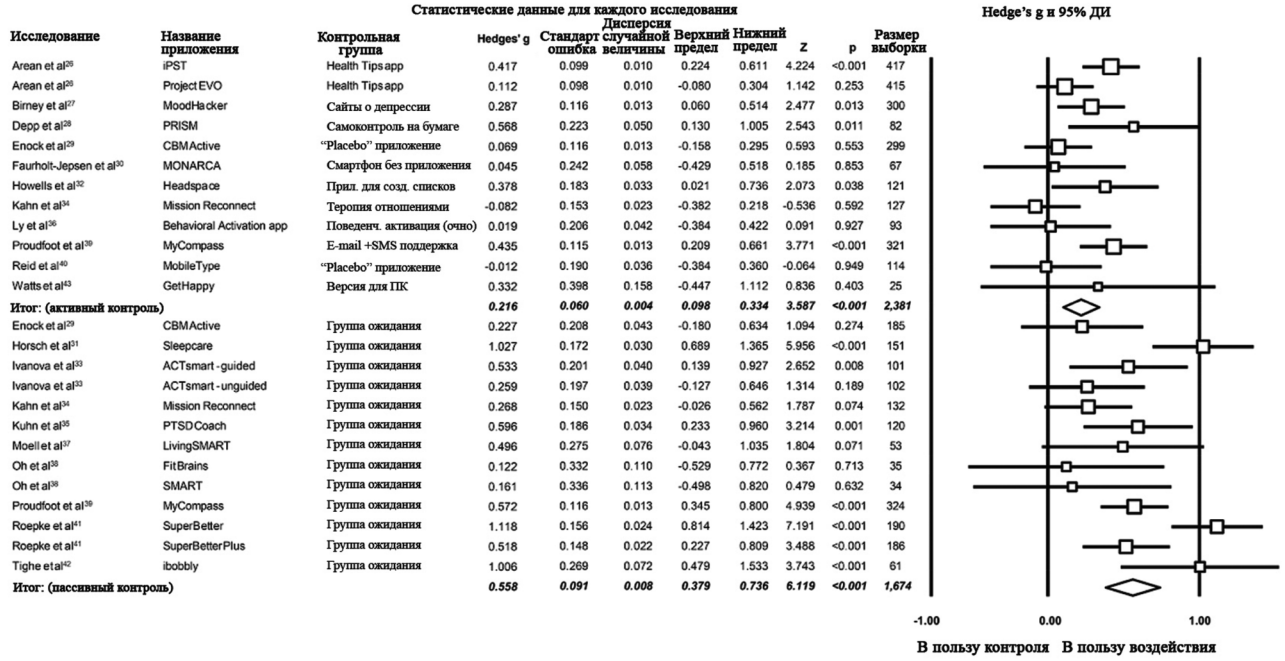

Рисунок 3. Мета-анализ отражающий влияние воздействий с помощью смартфонов на симптомы депрессии в сравнении групп активного и пассивного контроля. Размер ячейки отражает вес исследования. Ромб отражает общую величину эффекта и 95% ДИ.

исследований распределения последовательных групп сравнения по среднему возрасту, полу и размеру выборки. Данные о том, о влиянии этих факторов на наблюдаемые величины эффектов (все p>0,2) не было выявлено.

Особенности вмешательств и влияние на симптомы депрессии

Для уточнения того, какие аспекты вмешательств посредством смартфонов делают их эффективными при симптомах депрессии, мы выполнили дополнительный сравнительный анализ подгрупп после разделения исследований на базе основных характеристик, таких как особенности воздействий, тип обратной связи и применение терапевтических подходов. Рассмотренные общие черты, и результаты сравнения всех подгрупп подробно изложены в Таблице 5.

Эти анализы показали, что воздействия посредством смартфонов, которые включали «личную» обратную связь имели небольшие, незначительные эффекты на симптомы депрессии (g=0,137, 95%CI: -0,08 до 0,35, p=0,214), в то время как вмешательства без «личной» обратной связи имеют умеренный положительный эффект (g=0,465, 95%CI: 0,30-0,63, p<0,001). Разница между данными подгруппами статистически значима (p=0,017).

Более того, эффекты воздействий с помощью смартфонов, которые осуществлялись исключительно через смартфон (10 исследований, N=2178, g=0,479, 95%CI: 0,27-0,69, p<0,01) оказались больше, таковых, осуществляемых не только через смартфон (8 исследований, N=1236, g=0,241, 95%CI: 0,09-0,39, p=0,002), хотя разница между этими подгруппами была менее достоверна (p=0,07).

Подобным образом, вмешательства, поддерживающие обратную связь в приложении, такую как сводные статистические данные и показатели прогресса, имели большие величины эффектов (g=0,534, 95% ДИ: 0,26-0,81, p<0,001), чем те, что не имели обратной связи в приложении (g=0,266, 95% ДИ: 0,14-0,39, p<0,001), хотя разница между подгруппами снова была незначительна (p=0,082).

Единственной другой важной находкой было то, что приложения направленные на развитие когнитивных способностей имели значительно (p=0,004) меньшую величину эффекта на течение депрессии (4 исследования, N=836, g=0,123, 95%CI: -0,012 до 0,26, p=0,074), чем приложения для психического здоровья (15 исследований, N=2578, g=0,438, 95%CI: 0,28-0,60, p<0,001).

Использование программ мониторинга настроения, воздействий, основанных на принципах когнитивно-поведенческой терапии и медитативных техник не влияло на величины эффектов (все p>0,1 между подгруппами с и без указанных особенностей).

Мета-регрессионный анализ со смешанными эффектами величины эффекта в зависимости от продолжительности вмешательств (в неделях) выявила незначительную отрицательную связь с меньшими эффектами от более продолжительных вмешательств, хотя эта корреляция имела незначительную статистическую значимость (B=-0,025, SE=0,014, Z=-1,72, p=0,086).

Обсуждение

По нашим сведениям, это первый мета-анализ, оценивающий эффективность воздействий посредством смартфонов на симптомы депрессии. Систематический поиск вывел 18 РКИ, оценивающих 22 воздействия на психическое здоровье посредством смартфонов среди 3414 участников. Таким образом, литературная база в данной области быстро развивается, и она значительно шире, чем о воздействиях с помощью смартфонов при других состояниях. Количество релевантных воздействий и участников примерно в 2 раза больше, по сравнению с недавними мета-анализами воздействия посредством смартфонов при диабете и тревоге18,19. Более того, 14 из 18 подходящих исследований опубликованы за последние 2 года, что может отражать как возросший интерес к использованию приложений в области психического здоровья13, так и возросшее наличие, доступность и применение приложений для психического здоровья пациентами и организациями медицинской помощи .

Основной анализ выявил, что воздействия посредством смартфонов имеют умеренный положительный эффект на симптомы депрессии без указаний на публикационные ошибки, влияющме на результаты. Однако, анализ подгрупп выявил, что эффект воздействий посредством смартфонов был значительно больше при пассивных (g=0,56) по

Таблица 4. Ретроспективные анализы: выборки аффективных расстройств

	Исследование	Размер выборки (смартфон/контроль)	Мета-анализ				Гетерогенность		
			Hedges' g	95% ДИ		p	Q	p	I^2
Легкая – умеренная депрессия (самоотчет)	5	917/973	**0.518**	0.282	0.754	**<0.001**	36.6	**<0.001**	83.6
Большое депрессивное расстройство	2	56/62	0.085	-0.273	0.443	0.642	0.49	0.484	0.00
Биполярное расстройство	2	74/75	0.314	-0.198	0.827	0.229	2.53	0.112	60.4
Тревожное расстройство	2	259/242	0.250	-0.023	0.523	0.073	4.13	0.127	51.6

Значимые величины выделены жирным шрифтом

Таблица 5. Ретроспективные анализы: особенности воздействий

	Исследование	Размер выборки (смартфон/контроль)	Мета-анализ				Гетерогенность			Между группами тестов	
			Hedges' g	95% ДИ		p	Q	p	I^2	Q	p
Осуществлялось исключительно через смартфон	10	1,103/1,075	**0.479**	0.271	0.687	**<0.001**	62.05	**<0.01**	80.66		
Осуществлялось не только через смартфон	8	613/623	**0.241**	0.088	0.394	**0.002**	13.38	**<0.01**	40.22	3.277	0.070
Обратная связь в приложении	8	750/816	**0.534**	0.258	0.810	**<0.001**	54.41	**<0.01**	85.02		
Без обратной связи в приложении	11	966/882	**0.266**	0.143	0.389	**<0.001**	18.95	**<0.01**	36.68	3.02	0.082
"Личная" обратная связь	6	309/246	0.137	20.079	0.353	**0.214**	8.66	0.12	42.25		
Без "личной" обратной связи	13	1,407/1,452	**0.465**	0.302	0.627	**<0.001**	61.6	**<0.01**	75.645	**5.654**	**0.017**
Приложения для психического здоровья	15	1,286/1,292	**0.438**	0.276	0.601	**<0.001**	2.09	0.72	0.00		
Приложения для развития когнитивных способностей	4	430/406	0.123	20.012	0.258	**0.074**	63.6	**<0.01**	74.83	**8.517**	**0.004**
Возможность мониторинга настроения	9	653/709	**0.336**	0.182	0.489	**<0.001**	16.6	0.06	82.81		
Отсутствие мониторинга настроения	9	1,063/989	**0.418**	0.191	0.645	**<0.001**	64.0	**<0.01**	45.71	0.348	0.555
Воздействие основанное на КБТ	7	541/615	**0.531**	0.339	0.722	**<0.001**	13.5	0.04	55.58		
Воздействие не основанное на КБТ	12	1,175/1,083	**0.311**	0.130	0.493	**0.001**	59.0	**<0.01**	76.26	2.661	0.103
Аспекты медитативных техник	6	615/573	**0.487**	0.214	0.760	**<0.001**	38.3	**<0.01**	81.716		
Без медитативных техник	12	1,101/1,125	**0.321**	0.160	0.482	**<0.001**	38.9	**<0.01**	66.549	1.049	0.306

Значимые величины выделены жирным шрифтом

сравнению с активными (g=0,22) видами контроля. Аналогичные изменения величин эффектов наблюдались в нашем предыдущем мета-анализе воздействий с помощью смартфонов при тревоге19. Предыдущие обзоры других вмешательств с использованием современных технологий при различных состояниях психического здоровья сообщали о схожих результатах, тогда как мета-анализ вмешательств с использованием технологий виртуальной реальности для лечения тревоги выявил как значительный эффект в сравнении с пассивными видами контроля, так и отсутствие различий в сравнении с традиционными психологическими тактиками лечения. В будущем должна быть исследована степень, в которой указанные эффекты возникают из-за использования собственно устройства, нежели от психотерапевтических компонентов воздействия, чтобы изучить влияние концепции «цифрового плацебо»[52].

Мы также изучили другие факторы, которые могут повлиять на эффекты воздействия с помощью смартфонов на симптомы депрессии, используя ряд ретроспективных анализов подгрупп. Относительно типа выборки, значительные преимущества приложений для смартфонов были найдены только для групп с легкой/умеренной депрессией, выявленной по самоотчетам. Это возможно из-за различий в размере выборок, т.к. большинство исследований было проведено в неклинической популяции, таким образом, делая маломощными для выявления значимых эффектов выборки с большим депрессивного расстройством и биполярным аффективным расстройством. Тем не менее, воздействие с помощью смартфонов, по-видимому, является идеальным средством самоуправления для людей с менее тяжелыми депрессиями. Наблюдаемые эффекты указывают на то, что эти воздействия хорошо подходят для про-

ведения низкоинтенсивного лечения в рамках поэтапного подхода оказания помощи или даже предотвращения развития депрессии умеренной степени тяжести среди миллионов людей с субклиническими симптомами[54]. Выводы о том, что ни возраст, ни пол не имели какой-либо связи с величиной эффекта исследования, указывают на то, что воздействия с помощью смартфонов могут быть применимы к широкому кругу лиц.

Рассматривая особенности воздействий, мы определили, что воздействия исключительно посредством смартфона имели значительно больший эффект, чем те, в которые были включены другие человеческие/компьютерные аспекты. Аналогично, использование компонентов «личной» обратной связи имело значительно меньший эффект, чем ее отсутствие. Выглядит парадоксально, что дополнительные особенности и «личная» обратная связь уменьшают эффективность. Однако, эта связь, вероятно, отражает тот факт, что приложения, не рассчитанные на внешние компоненты, были разработаны как более полноценные и автономные средства. Более того, мы выявили некоторые указания на то, что приложения с встроенной обратной связью были более эффективны, чем без нее. Необходимо также отметить, что единственное исследование по сравнению воздействия с помощью смартфона при участии терапевта с аналогичным воздействием без поддержки терапевта выявило одинаковые эффекты в обоих группах[33].

Воздействия с помощью смартфонов основанные на принципах КБТ (когнитивно-бихевиоральная терапия) значительно уменьшали симптомы депрессии, равно как приложения с использованием медитативных техник или мониторингом настроения. Однако, мы не могли выяснить какие из подходов были более эффективны. Предыдущее исследование, в котором сравнивали непосредственно приложения для смартфонов, основанные на принципах поведенческой активации и на медитативных техниках, также не выявило значимой разницы между двумя подходами55. Тем не менее, согласно результатам, приложения, основанные на поведенческой активации, были более эффективны для людей с более тяжелыми депрессиями, в то время как людям с легкой депрессией больше пользы приносило медитативное приложение. Понимание того, какое психологическое воздействие лучше осуществляется посредством смартфонов, и какие популяции людей получат больше пользы от воздействий с помощью смартфонов, требует дальнейшего исследования. По мере того, как приложения для психического здоровья на смартфоны становится легче создавать, фокусирование исследований на конкретных группах позволит добиться более персонализированного и эффективного использования.

Отрицательная корреляция между эффективностью и продолжительностью воздействий на уровне тенденции показывает, что еще одним фактором при разработке приложений должна быть вовлеченность пользователей[56]. Снижение уровня вовлеченности пользователей с течением времени наблюдалось во многих других исследованиях приложений для психического здоровья[57-59]. Более высокие уровни вовлеченности были связаны с приложениями, рассчитанными на короткие взаимодействия[60], предполагая необходимость адаптировать воздействия к тому, как люди используют смартфоны. В то время, как появляются первые исследования оптимального дизайна и преподнесения телемедицинских платформ[61,62], влияние на вовлеченность пациентов и результаты остается областью будущих исследований. Понимание других факторов, связанных с использованием приложений, таких как социоэкономический статус, медицинская грамотность[63], техническая грамотность и состояние здоровья[64,65], также остается целью дальнейшего изучения.

Основным преимуществом данного мета-анализа является строгое соблюдение зарегистрированного протокола, который точно описывает стратегию поиска, критерии включения, извлечение данных и аналитические процедуры. Однако, недостаток в том, что мы включили только исследования воздействий с помощью смартфонов, оцененных в РКИ. С учетом широкой доступности приложений для психического здоровья, убежденность в том, что пользователи и клиницисты имеют доступ к воздействиям на основе доказательной медицины, является жизненно важным для принятия информированного решения. В то время как огромное количество доступных приложений и их частое обновление[14,66] делает оценку каждого невозможным, исследование, раскрывающее компоненты эффективных приложений и выделяющее лучшие практики, может предложить крайне полезную информацию для клинической помощи. Следует отметить, что будущие исследования должны выявлять и сообщать о вопросах безопасности, связанных с использованием смартфонов[67]. Возможность смартфонов незамедлительно регистрировать введенную информацию о настроении, оценивать, если ответы превышают определенный порог, и, в таком случае, активировать системы аварийного реагирования, предлагает стратегии мониторинга безопасности в реальном времени, которые отсутствуют при традиционном лечении депрессии.

Другим ограничением является значительная неоднородность, выявленная среди анализов. Хотя эта неоднородность была статистически учтена моделями случайных эффектов при вычислении размера эффекта и соответствующих значений p, это все же указывает на то, что значительные различия между исследованиями существовали, даже при использовании подгрупп по типу выборки/воздействию. Учитывая степень различий между исследованиями, было сложно установить наиболее эффективный компонент воздействий с помощью смартфонов, или определить каким группам они больше подходят. Непосредственная оценка альтернативных подходов, каждый относительно каждого, в будущих контролируемых исследованиях с эффективностью не ниже активного контроля, с оценкой разницы результатов между подгруппами участников[55], внесет большой вклад в наше понимание того, из чего должно состоять оптимальное приложение для смартфона при симптомах депрессии, и в каких группах эти методы могут быть наиболее эффективны.

В заключение, настоящие данные показывают, что воздействия с помощью смартфонов на психическое здоровье, могут редуцировать симптомы депрессии. Однако, лечение посредством смартфонов вводит некоторые новые аспекты, которые должны быть рассмотрены в с разных сторон. В частности, требуется установить каким образом вовлеченность пользователей, обратная связь, эффект ожидания и индивидуальные особенности пациента влияют на результаты. Эти факторы представляют не преграду, а новые возможности для дальнейшего изучения с целью оптимизации и персонализации воздействий с помощью смартфонов.

С учетом указанных данных об эффективности и быстро растущей эмпирической исследовательской базы, можно предположить, что технологический прогресс в конечном итоге приведет к масштабным и экономически эффективным цифровым методам редукции симптомов депрессии[56,68]. Таким образом, наряду с продолжением разработки и оценки оптимальных приложений, дальнейшие исследования должны быть направлены на создание практически осуществимых методов для внедрения воздействий с помощью смартфонов в системы здравоохранения.

Благодарность

Авторы хотели бы выразить признательность за любезную помощь J.Anguera (Neuroscape, University of California San Francisco), K. Hallgren (Behavioral Research in Technology & Engineering Center, University of Washington) и

M. Faurholt-Jepsen (Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen), которые согласились поделиться необходимыми данными для мета-анализа. Финансирование: J. Firth – грант на обучение Blackmores Institute Fellowship and a Medical Research Council doctoral; J. Torous – грант на обучение National Library of Medicine T15 (4T15LM007092-25) и Natalia Mental Health Foundation; S. Rosenbaum – University of New South Wales Scientia & National Health and Medical Research Council (NHMRC) Early Career Fellowship (APP1123336); J. Nicholas – Australian Postgraduate Award и NHMRC Centre for Research Excellence in Suicide Prevention (APP1042580); R. Carney – грант Economic and Social Research Council (E SJ5000991); J. Sarris – NHMRC Research Fellowship (APP1125000). Первые два автора в равной степени внесли вклад в эту работу.

Библиография

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Center for Disease Control and Prevention. Current depression among adults – United States, 2006 and 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report 2010;59:1229-35.
3. Hawton K, Casanas i Comabella C, Haw C et al. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. J Affect Disord 2013;147:17-28.
4. McCrone PR, Dhanasiri S, Patel A et al. Paying the price: the cost of mental health care in England to 2026. London: King's Fund, 2008.
5. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a metaanalysis of direct comparisons. World Psychiatry 2013;12:137-48.
6. World Health Organization. Global health workforce, finances remain low for mental health. www.who.int.
7. Liu JX, Goryakin Y, Maeda A et al. Global health workforce labor market projections for 2030. Human Resources for Health 2017;15:11.
8. Fricchione GL, Borba CP, Alem A et al. Capacity building in global mental health: professional training. Harv Rev Psychiatry 2012;20: 47-57.
9. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H. Perceived barriers and facilitators to mental health help-seeking in young people: a systematic review. BMC Psychiatry 2010;10:113.
10. Pedersen ER, Paves AP. Comparing perceived public stigma and personal stigma of mental health treatment seeking in a young adult sample. Psychiatry Res 2014;219:143-50.
11. Poushter J. Smartphone ownership and internet usage continues to climb in emerging economies. Pew Research Center 2016;22.
12. Aboujaoude E, Salame W, Naim L. Telemental health: a status update. World Psychiatry 2015;14:223-30.
13. Firth J, Torous J, Yung AR. Ecological momentary assessment and beyond: the rising interest in e-mental health research. J Psychiatr Res 2016;80:3-4.
14. Larsen ME, Nicholas J, Christensen H. Quantifying app store dynamics: longitudinal tracking of mental health apps. JMIR mHealth uHealth 2016;4:e96.
15. Torous J, Firth J. Bridging the dichotomy of actual versus aspirational digital health. World Psychiatry (in press).
16. Shen N, Levitan M-J, Johnson A et al. Finding a depression app: a review and content analysis of the depression app marketplace. JMIR mHealth uHealth 2015;3:e16.
17. Powell AC, Torous J, Chan S et al. Interrater reliability of mHealth app rating measures: analysis of top depression and smoking cessation apps. JMIR mHealth uHealth 2016;4:e15.
18. Cui M, Wu X, Mao J et al. T2DM self-management via smartphone applications: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0166718.
19. 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.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.
21. Schardt C, Adams MB, Owens T et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. BMC Med Inform Decis Mak 2007;7:16.
22. Borenstein M, Hedges L, Higgins J et al. Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0. Englewood: Biostat, 2005.
23. DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. Contemp Clin Trials 2007;28:105-14.
24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
25. Orwin RG. A fail-safe N for effect size in meta-analysis. J Educ Stat 1983;8: 157-9.
26. 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 Internet Res 2016;18:e330.
27. Birney AJ, Gunn R, Russell JK et al. MoodHacker mobile web app with email for adults to self-manage mild-to-moderate depression: randomized controlled trial. JMIR mHealth uHealth 2016;4:e8.
28. 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.
29. Enock PM, Hofmann SG, McNally RJ. Attention bias modification training via smartphone to reduce social anxiety: a randomized, controlled multisession experiment. Cogn Ther Res 2014;38:200-16.
30. 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.
31. Horsch CH, Lancee J, Griffioen-Both F et al. Mobile phone-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized waitlist controlled trial. J Med Internet Res 2017;19:e70.
32. Howells A, Ivtzan I, Eiroa-Orosa FJ. Putting the 'app' in happiness: a randomised controlled trial of a smartphone-based mindfulness intervention to enhance wellbeing. J Happiness Stud 2016;17:163-85.
33. Ivanova E, Lindner P, Ly KH et al. Guided and unguided Acceptance and Commitment Therapy for social anxiety disorder and/or panic disorder provided via the Internet and a smartphone application: a randomized controlled trial. J Anxiety Disord 2016;44:27-35.
34. Kahn JR, Collinge W, Soltysik R. Post-9/11 veterans and their partners improve mental health outcomes with a self-directed mobile and Web-based wellness training program: a randomized controlled trial. J Med Internet Res 2016;18:18-40.
35. Kuhn E, Kanuri N, Hoffman JE et al. A randomized controlled trial of a smartphone app for posttraumatic stress disorder symptoms. J Consult Clin Psychol 2017;85:267-73.
36. Ly KH, Topooco N, Cederlund H et al. Smartphone-supported versus full behavioural activation for depression: a randomised controlled trial. PLoS One 2015;10:e0126559.
37. Moell B, Kollberg L, Nasri B et al. Living smart – a randomized controlled trial of a guided online course teaching adults with ADHD or sub-clinical ADHD to use smartphones to structure their everyday life. Internet Interv 2015;2:24-31.
38. Oh SJ, Seo S, Lee JH et al. Effects of smartphone-based memory training for older adults with subjective memory complaints: a randomized controlled trial. Aging Ment Health 2017:1-9.
39. Proudfoot J, Clarke J, Birch M-R et al. Impact of a mobile phone and web program on symptom and functional outcomes for people with mild-tomoderate depression, anxiety and stress: a randomised controlled trial. BMC Psychiatry 2013;13:312.
40. Reid SC, Kauer SD, Hearps SJ et al. A mobile phone application for the assessment and management of youth mental health problems in primary care: health service outcomes from a randomised controlled trial of mobiletype. BMC Fam Pract 2013;14:84.
41. Roepke AM, Jaffee SR, Riffle OM et al. Randomized controlled trial of SuperBetter, a smartphone-based/internet-based self-help tool to reduce depressive symptoms. Games Health J 2015;4:235-46.

42. Tighe J, Shand F, Ridani R et al. ibobbly mobile health intervention for suicide prevention in Australian Indigenous youth: a pilot randomised controlled trial. BMJ Open 2017;7:e013518.
43. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. BMC Psychiatry 2013;13:49.
44. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. Br J Clin Psychol 2005;44:227-39.
45. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1977;1:385-401.
46. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression InventoryII. San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
47. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9. J Gen Intern Med 2001;16:606-13.
48. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
49. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361-70.
50. Montgomery SA, A ˚ sberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979;134:382-9.
51. Opris ¸ D, Pintea S, Garc ıa-Palacios A et al. Virtual reality exposure therapy in anxiety disorders: a quantitative meta-analysis. Depress Anxiety 2012;29:85-93.
52. Torous J, Firth J. The digital placebo effect: mobile mental health meets clinical psychiatry. Lancet Psychiatry 2016;3:100-2.
53. Andrews G, Cuijpers P, Craske MG et al. Computer therapy for the anxiety and depressive disorders is effective, acceptable and practical health care: a meta-analysis. PLoS One 2010;5:e13196.
54. Cuijpers P, Smit F. Subclinical depression: a clinically relevant condition? Tijdschrift voor Psychiatrie 2008;50:519-28.
55. Ly KH, Truschel A, Jarl L et al. Behavioural activation versus mindfulnessbased guided self-help treatment administered through a smartphone application: a randomised controlled trial. BMJ Open 2014;4: e003440.
56. Anguera JA, Jordan JT, Castaneda D et al. Conducting a fully mobile and randomised clinical trial for depression: access, engagement and expense. BMJ Innovations 2016;2:14-21.
57. Lattie EG, Schueller SM, Sargent E et al. Uptake and usage of IntelliCare: a publicly available suite of mental health and well-being apps. Internet Interv 2016;4:152-8.
58. Owen JE, Jaworski BK, Kuhn E et al. mHealth in the wild: using novel data to examine the reach, use, and impact of PTSD coach. JMIR Mental Health 2015;2:e7.
59. Frisbee KL. Variations in the use of mHealth tools: the VA Mobile Health Study. JMIR mHealth uHealth 2016;4:e89.
60. Mohr DC, Tomasino KN, Lattie EG et al. IntelliCare: an eclectic, skillsbased app suite for the treatment of depression and anxiety. J Med Internet Res 2017;19:e10.
61. Alfonsson S, Olsson E, Linderman S et al. Is online treatment adherence affected by presentation and therapist support? A randomized controlled trial. Comput Human Behav 2016;60:550-8.
62. Sarkar U, Gourley GI, Lyles CR et al. Usability of commercially available mobile applications for diverse patients. J Gen Intern Med 2016;31:1417-26.
63. Mackert M, Mabry-Flynn A, Champlin S et al. Health literacy and health information technology adoption: the potential for a new digital divide. J Med Internet Res 2016;18:e264.
64. de Alva FEM, Wadley G, Lederman R (eds). It feels different from real life: users' opinions of mobile applications for mental health. Proceedings of the Annual Meeting of the Australian Special Interest Group for Computer Human Interaction, Parkville, December 2015.
65. Ancker JS, Witteman HO, Hafeez B et al. "You Get Reminded You're a Sick Person": personal data tracking and patients with multiple chronic conditions. J Med Internet Res 2015;17:e202.
66. Nicholas J, Larsen ME, Christensen H et al. Systematic assessment of mobile apps for bipolar disorder: features and content. Bipolar Disord 2015;17:129.
67. Faurholt-Jepsen M, Munkholm K, Frost M et al. Electronic self-monitoring of mood using IT platforms in adult patients with bipolar disorder: a systematic review of the validity and evidence. BMC Psychiatry 2016;16:7.
68. Hallgren KA, Bauer AM, Atkins DC. Digital technology and clinical decision making in depression treatment: current findings and future opportunities. Depress Anxiety 2017;34:494-501.

DOI:10.1002/wps.20472

Оценка охвата медицинской помощью лиц, употребляющих психоактивные вещества: анализ данных всемирных исследований психического здоровья

Louisa Degenhardt[1], Meyer Glantz[2], Sara Evans-Lacko[3], Ekaterina Sadikova[4], Nancy Sampson[4], Graham Thornicroft[3], Sergio Aguilar-Gaxiola[5], Ali Al-Hamzawi[6], Jordi Alonso[7], Laura Helena Andrade[8], Ronny Bruffaerts[9], Brendan Bunting[10], Evelyn J. Bromet[11], Jose Miguel Caldas de Almeida[12], Giovanni de Girolamo[13], Silvia Florescu[14], Oye Gureje[15], Josep Maria Haro[16], Yueqin Huang[17], Aimee Karam[18], Elie G. Karam[18,19], Andrzej Kiejna[20], Sing Lee[21], Jean-Pierre Lepine[22], Daphna Levinson[23], Maria Elena Medina-Mora[24], Yosikazu Nakamura[25], Fernando Navarro-Mateu[26], Beth-Ellen Pennell[27], José Posada-Villa[28], Kate Scott[29], Dan J. Stein[30], Margreet ten Have[31], Yolanda Torres[32], Zahari Zarkov[33], Somnath Chatterji[34], Ronald C. Kessler[4], on behalf of the World Health Organization's World Mental Health Surveys collaborators*

[1]National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia; [2]Division of Epidemiology, Services, and Prevention Research, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; [3]Centre for Global Mental Health, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [4]Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [5]Center for Reducing Health Disparities, UC Davis Health System, Sacramento, CA, USA; [6]College of Medicine, Al-Qadisiya University, Diwaniya Governorate, Iraq; [7]Health Services Research Unit, Hospital del Mar Medical Research Institute; Pompeu Fabra University; and CIBER en Epidemiología y Salud Pύblica, Barcelona, Spain; [8]Section of Psychiatric Epidemiology, Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; [9]Universitair Psychiatrisch Centrum – Katholieke Universiteit Leuven, Campus Gasthuisberg, Leuven, Belgium; [10]School of Psychology, Ulster University, Londonderry, UK; [11]Department of Psychiatry, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, NY, USA; [12]Chronic Diseases Research Center and Department of Mental Health, Faculdade de CiÂncias MÉdicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal; [13]IRCCS S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy; [14]National School of Public Health, Management and Professional Development, Bucharest, Romania; [15]Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria; [16]Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; [17]Institute of Mental Health, Peking University, Beijing, China; [18]Institute for Development, Research, Advocacy and Applied Care, Beirut, Lebanon; [19]Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Faculty of Medicine, Balamand University Department of Psychiatry and Clinical Psychology, St. George Hospital University Medical Center, Beirut, Lebanon; [20]Wroclaw Medical University, University of Lower Silesia, Wroclaw, Poland; [21]Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Tai Po, Hong Kong; 22Hôpital Lariboisie`re Fernand Widal, Assistance Publique Hôpitaux de Paris INSERM UMR-S 1144, Paris Diderot and Paris Descartes Universities, Paris, France; [23]Mental Health Services, Ministry of Health, Israel; [24]National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente, Mexico City, Mexico; [25]Department of Public Health, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; [26]Subdirección General de Planificación, Innovación y Cronicidad, Servicio Murciano de Salud, Murcia, Spain; [27]Institute forSocial Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; [28]Colegio Mayor de Cundinamarca University, Bogota, Colombia; [29]Department of Psychological Medicine, University of Otago, Dunedin, Otago, New Zealand; [30]Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; [31]Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, The Netherlands; [32]Center for Excellence on Research in Mental Health, CES University, Medellin, Colombia; [33]Directorate for Mental Health, National Center of Public Health and Analyses, Sofia, Bulgaria; 34Department of Information, Evidence and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland
*The collaborators of the WHO World Mental Health Surveys are listed in the Appendix

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

Резюме.
Употребление психоактивных веществ (ПАВ) – одна из ведущих причин нетрудоспособности по всему миру. Это было заявлено в недавних Целях Устойчивого Развития Организации Объединенных Наций (United Nations Sustainable Development Goals – SDGs), где охват медицинской помощью при употреблении ПАВ был определен как один из основных индикаторов проблемы. При этом, оценки этого охвата на межнациональном уровне не проводились, что затрудняет понимание того, что является базой для этой цели в отношении SDG. В данном обзоре мы рассматриваем данные Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на основе их Всемирных Исследований Психического Здоровья (World Mental Health Surveys – WMHS), собранных по репрезентативным исследованиям сообществ 26 стран. Мы оценивали распространенность употребления ПАВ (злоупотребление/зависимость от алкоголя/наркотических веществ) за 12 месяцев; долю людей с данными расстройствами, которые понимали необходимость лечения и хотели его получить; долю, получивших лечение; и процент оказанного лечения, которое отвечало минимальным стандартам качества («минимальное адекватное лечение»). Среди 70880 участников 2,6% отвечали 12-месячным критериям расстройства, связанного с употреблением ПАВ; распространенность в странах с высоким и средним уровнем дохода (3,3%) была выше, чем в странах с высоким доходом (2,6%) и низким и средне-низким уровнем доходов (2,0%). В среднем, 39,1% людей с 12-месячным анамнезом употребления ПАВ понимали необходимость лечения; данное понимание было чаще представлено у населения стран с высоким уровнем доходов (43,1%) в сравнении со странами со средневысоким (35,6%) и низким и средне-низким (31,5%) уровнем дохода. Среди тех, кто понимал необходимость лечения, 61,3% хотя бы один раз посетил специалиста, а 29,5% получали минимальную адекватную терапию (35,3% в странах с высоким, 20,3% – средневысоким, 8,6% – низким и средне-низким уровнем доходов). В целом, лишь 7,1% лиц, употребляющих ПАВ за последний год получали минимальную адекватную терапию: 10,3% с высоким, 4,3% – средневысоким и 1,0% – низким и средне-низким уровнем доходов. Эти данные дают основания предположить, что лишь небольшая часть людей, употребляющих ПАВ получает минимальную адекватную терапию. Для этого есть как минимум три препятствия: понимание необходимости лечения, доступ к лечению при осознании его необходимости и комплаентность (как со стороны специалиста, так и клиента) в получении адекватного лечения. В трех указанных препятствиях замешаны различные факторы, с которыми необходимо работать для улучшения обеспеченности лечением пациентов, употребляющих ПАВ. Указанные данные дают исходный уровень для глобального мониторинга прогресса охвата лечением при данных расстройствах как индикатора для SDGs.

Ключевые слова: употребление ПАВ, алкоголь, наркотические вещества, охват медицинской помощью, Всемирная Организация Здравоохранения, Цели Устойчивого Развития Организации Объединенных Наций

(World Psychiatry 2017;16:299–307)

Употребление психоактивных веществ (ПАВ) – один из наиболее значимых факторов риска в структуре заболеваемости по всему миру. На него приходится 11% всех нарушений здоровья[1]. В настоящее время для снижения заболеваемости и предотвращения дальнейших потерь становится всё более очевидна необходимость оценки расстройств вследствие употребления ПАВ, с позиции общественного здравоохранения, а не судебных структур[2]. Это представлено в Целях Устойчивого Развития Организации Объединённых наций (SDGs) на 2030 год, где предотвращение и лечение расстройств вследствие употребления ПАВ вынесено в основные задачи[3]. Двумя задачами особой важности в указанном отчете являются: 3.5. – Усиление методов предотвращения и лечения расстройств вследствие употребления ПАВ, включая употребление опиоидов и алкоголя с вредными последствиями, и 3.8 – Всеобщий охват медицинской помощью.

Существует серьезная обеспокоенность по поводу препятствий для лечения психических расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ[4], а охват медицинской помощью считается слишком низким в глобальном масштабе[5]. Тем не менее, существуют данные способные пролить определённый свет на обеспеченность медицинской помощью при расстройствах вследствие употребления ПАВ. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала в 2010 году свой Атлас по расстройствам употребления ПАВ, где собраны результаты опросов координационных центров по охваченности лечением лиц с зависимостями от ПАВ. Ответы показали низкий предположительный охват данной категории пациентов: 40% участников (в 115 странах) указали, что по их мнению менее 10% пациентов с алкогольной зависимостью получали амбулаторное лечение, а 45% участников (в 95 странах) указали столь же низкий уровень для пациентов с употреблением других ПАВ6. Эти отчеты, однако, были основаны на предположениях экспертов, а не на реальных цифрах.

Эмпирические данные по указанной проблеме до настоящего времени отсутствовали. В нашей статье представлены данные об оказании медицинской помощи пациентам с зависимостью от ПАВ в странах с разным доходом и социальными характеристиками, полученные из Всемирных Исследований Психического здоровья ВОЗ (WHO's World Mental Health Surveys – WMHS). Изучались: a) распространенность расстройств вследствие употребления ПАВ по критериям DSM-IV за 12 месяцев в 26 странах по всему миру; b) доля людей с указанными заболеваниями, которые расценивали их как состояния, требующие лечения; c) доля, высказавших потребность в лечении и в результате его получивших; и d) доля лечения, отвечавшего минимальным адекватным стандартам («минимальное адекватное лечение»).

МЕТОДЫ

Данные были получены из 26 стран, участвовавших в WMHS (N=28 опросов). Они включали 12 стран, оцененных Всемирным Банком, как страны с низким или средним уровнем доходов (Бразилия, Болгария, Колумбия, Ирак, Лебанон, Мексика, Нигеря, Китай, Перу, Румыния, Южная Африка и Украина), и 14 стран с высоким уровнем доходов (Аргентина, Бельгия, Франция, Германия, Израиль, Италия, Япония, Голландия, Новая Зеландия, Северная Ирландия, Португалия, Испания и США). Первое исследование в Колумбии (2003) было проведено, когда страна была определена в категорию стран со средне-низким уровнем доходов, при втором же (2011-2012) в категорию стран со средневысоким уровнем доходов. Большая часть исследований (N=19) были основаны на репрезентативных выборках в масштабах нации, три представляли городские области (Колумбия, Мексика, Перу); два – избранные регионы (Япония, Нигерия); и четыре избранные столичные области (Сан Пауло в Бразилии; Меделлин в Колумбии; Мурсиа в Испании; Бейинг и Шанхай в Китае).

Расстройства вследствие употребления ПАВ оценивались по шкале Composite International Diagnostic Interview (CIDI) версия 3.0[8] – полностью структурированному интервью, определяющему наличие расстройств настроения, поведения, тревоги и употребление ПАВ в течение жизни и последних 12 месяцев. Переводы интервью и гармонизация протокола потребовали участия компетентных переводчиков для обзора, модификации и одобрения ключевых фраз описания симптомов[9]. Проведенные слепым методом повторные клинические интервью с использованием опросника Structured Clinical Interview для DSM-IV (SCID-I)[10] были проведены в четырех WMHS странах. Для диагнозов, основанных на CIDI[11], была выявлена хорошая конкордатность.

Специально обученные исследователи проводили интервью лично на дому у участников в возрасте от 18 лет и старше. Стандартизированное обучение интервьюеров и контроль качества процедур проводились при каждом опросе. Перед проведением интервью у участников бралось информированное согласие. Этические комитеты организаций, координировавших опросы, одобряли процедуры по информированному согласию и защите прав человека. Все детали методологии доступны в источниках[12].

Для уменьшения нагрузки на участников, интервью разделялось на две части. Первая часть проводилась у всех участников и включала ключевые диагностические аспекты оценки расстройств настроения и тревожных расстройств. Вторая часть проводилась у всех участников с определенным числом тревожных и аффективных симптомов и у определенной доли без таковых и включала вопросы о нарушениях функционирования и других психических нарушениях, а также информацию о физическом состоянии. Индивиды из второй части оценивались обратно возможности их включения для поправки дифференцированной выборки. Таким образом, они представляют репрезентативные данные по целевому взрослому населению. Подробные детали по выборке и оценке доступны в источниках[12].

Расстройства, связанные с употреблением ПАВ в статье определены в соответствии с диагностическими критериями злоупотребления/зависимости от алкоголя или ПАВ по DSM-IV за последние 12 месяцев. Для некоторых стран с ранним проведением WMHS отмечался «пробел» в данных, так как те, кто не обнаруживал симптомов злоупотребления, не обследовался на предмет зависимости. Мы отдельно восполнили данные для этих стран, используя информацию из девяти позже заполненных без пропусков опросников. Все детали процесса представлены в источниках[13].

У участников с расстройствами, связанными с употреблением ПАВ уточнялось: получали ли они лечение в связи с эмоциональными проблемами или аддикциями, в том числе и за последний год. У тех, кто получал лечение за последний год, уточнялось: консультировались ли они у специалиста психиатрического профиля (психиатра, психолога, другого специалиста психиатрического профиля в любых условиях, социального работника или консультанта по психическому здоровью в учреждениях или по телефонной линии); специалиста общей практики (врача общей практики, другого врача-специалиста, любого специалиста здравоохранения в условиях медицинского учреждения); немедицинского специалиста (религиозного или духовного наставника, социального работника или консультанта вне медицинского учреждения, другого вида целителей); или группу самопомощи (например, анонимные алкоголики или анонимные наркоманы). Предложенные категории медицинский представителей были одинаковы для всех стран.

Более подробное описание методик по WMHS за 12 месяцев представлено в источниках[14].

Определение «минимальное адекватного лечения» за прошедший год было основано на минимальном числе посещений, обычно необходимом для психосоциального лечения. Мы предполагали, что фармакологическое лечение было менее распространено, чем психосоциальные методики, однако вопросы по нему не были включены в опросники, что позволяло нам определять тип проводимого лечения[14]. Количество сессий минимальной адекватной терапии составило четыре для лиц, сообщавших о лечении у специалистов психиатрического или общего медицинского профиля, и шесть дней – для тех, кто получал терапию от немедицинских специалистов. Выбранное количество было основано на данных доказательных, рандомизированных контролируемых исследований[15-18]. Каждый участник, проходивший лечение на момент интервью, оценивался как соответствующий данному определению, даже если он/она на тот момент не прошел нужное число сессий.

У участников, употреблявших ПАВ спрашивалось: беседовали ли они когда-либо с «врачом или другим специалистом (например, психологом, консультантом, духовником, травником, акупунктуристом и другими специалистами) о своём употреблении алкоголя и/или ПАВ», и делали ли они это за последний год. Также спрашивалось, посещали ли они группы самопомощи, связанные с алкоголем или ПАВ, за последний год. Те, кто сообщал о подобном опыте за последний год и посетил вышеуказанное число сессий, а также те, кто проходил подобное лечение на момент интервью, попадали под определение «получавших минимальное адекватное лечение».

Так как расстройства, связанные с употреблением ПАВ зачастую коморбидны с различными психическими заболеваниями, мы также использовали более широкое определение «минимального адекватного лечения». Оно включало людей, проходивших лечение в связи с употреблением ПАВ и эмоциональными проблемами в прошедшем году с минимумом вышеуказанным числом сессий, а также получавших лечение на момент интервью.

Взвешивание выборок по опросам применялось в каждом анализе, чтобы сделать выборки репрезентативными по целевым популяциям в плане социодемографических и географических характеристик. Стандартная ошибка определялась с использованием серии линеазиции Taylor'a в Системе Статистического Анализа (Statistical Analysis System – SAS) для расчетов взвешивания и кластеринга[19]. Для расчета различий между странами; между группами стран с высоким, средне-высоким и низким и средне-низким уровнем доходов; и между странами внутри каждой группы по уровню дохода применялся тест χ^2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследованных участков представлены в Таблице 1. Средняя взвешенная частота ответов по всем опросам составила 69.9%. В целом, 70880 участников были обследованы на наличие расстройств, связанных с употреблением ПАВ.

Всего 2,6% участников из всех стран соответствовали критериям расстройств, связанных с употреблением ПАВ DSM-IV за 12 месяцев (Таблица 2). Распространенность расстройств в странах со средне-высоким уровнем доходов (3,3%) была выше, чем в странах с высоким (2,6%) и низким и средне-низким (2.0%) уровнем доходов.

Согласно опросам, 39,1% участников с 12-месячным анамнезом употребления ПАВ сообщали, что испытывают потребность в лечении. Показатели указанной потребности в странах с высоким уровнем доходов (43,1%) были выше, чем в странах со средневысоким (35.6%) и низким и средне-низким (31,5%) уровнем доходов.

Среди индивидов с расстройствами вследствие употребления ПАВ, которые ощущали потребность в лечении, 61,3% как-либо контактировали со специалистом или группой самопомощи за последний год. Вновь доля таковых была выше для стран с высоким и средневысоким уровнем доходов (67,5% и 59,1%, соответственно), чем для стран с низким и средне-низким (35,6%).

Среди лиц, употреблявших ПАВ и получавших лечение, 29,5% получали минимальную адекватную терапию. Показатели в странах с низким и средне-низким (8,6%) и средневысоким уровнем доходов (20,3%) были ниже, чем таковые для стран с высоким уровнем доходов (35,3%).

Среди индивидов с расстройствами вследствие употребления ПАВ лишь 7,1% получали минимальное адекватное лечение за прошлый год (10,3%, 4,3% и 1,0%, соответственно, для стран с высоким, средневысоким и низким и средне-низким уровнем доходов) (Таблица 2). Отмечалось связанное распределение, по которому только около трети (39,1%) пациентов с подобными расстройствами высказывали потребность в лечении; две трети последних (61,3%) лечение получали; и лишь примерно один из трех с лечением (29,5%) получал минимальную адекватную терапию (например, 0,391×0,613×0,295 = 7,1%). Два компонента, особенно снижающие данный показатель, включали долю индивидов с расстройствами вследствие ПАВ, высказывавших потребность в лечении, и долю тех, кто получал минимально адекватную терапию. Тем не менее, важно отметить, что суммарно все три компонента составляли значительно меньше 100%, что вело к очень низкой распространенности минимальной адекватной терапии.

Различия между всеми исследованиями и между странами с различным уровнем доходов с учетом вышеуказанных отличий были значимы на уровне $p<0.0001$. Внутри групп стран с различным уровнем доходов также отмечались значимые различия. Исключения из этого составило то, что в странах низкого и среднего дохода не отмечалось вариаций в очень низких показателях представленности минимальной адекватной терапии.

При использовании более широкого определения минимальной адекватной терапии, которая использовалась для расстройств вследствие употребления ПАВ и расстройств эмоциональной сферы, выявленные показатели минимальной адекватной терапии были почти в два раза выше (см. Таблицу 3). Среди всех лиц с расстройствами вследствие употребления ПАВ за прошедший год, 14,1% получали минимальную адекватную терапию с более широким определением (20,5%, 7,7% и 3,6%, соответственно в странах с высоким, средневысоким и низким и средне-низким уровнем доходов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Расстройства, связанные с употреблением ПАВ распространены во многих странах, однако до настоящего времени не существовало оценок мировой практики лечения данных расстройств. Мы установили, что даже при использовании определения минимальной адекватной терапии, основанного на очень низком уровне оказываемой помощи, её распространённость была крайне мала – на одного из десяти индивидов с данными расстройствами в странах с высоким уровнем доходов, одного из 24 – в странах средневысоким уровнем доходов, и лишь один процент в странах с низким и средне-низким уровнем доходов. Лишь некоторые страны, даже среди группы стран с высоким уровнем доходов, имели широкий охват минимальной адекватной терапией.

Необходимо учесть несколько ограничений нашего исследования. В разных странах могли быть различные социальные, религиозные и законодательные аспекты, влиявшие на добровольное сообщение об употреблении ПАВ.

Таблица 1. Всемирные Опросы по Психическому Здоровью: характеристика выборок

Country	Sampling	Field dates	Age range	Sample size			Response rate
				Part 1	Part 2	Part 2 and age ≤44	
Low and lower-middle income countries							
Colombia	All urban areas of the country (about 73% of the total national population)	2003	18-65	4,426	2,381	1,731	87.7%
Iraq	Nationally representative	2006-7	18-96	4,332	4,332	-	95.2%
Nigeria	21 of the 36 states in the country (about 57% of the national population)	2002-4	18-100	6,752	2,143	1,203	79.3%
People's Republic of China	Beijing and Shanghai metropolitan areas	2001-3	18-70	5,201	1,628	570	74.7%
Peru	All urban areas of the country	2004-5	18-65	3,930	1,801	1,287	90.2%
Ukraine	Nationally representative	2002	18-91	4,725	1,720	541	78.3%
Total				**29,366**	**14,005**	**5,332**	**82.8%**
Upper-middle income countries							
Brazil	São Paulo metropolitan area	2005-8	18-93	5,037	2,942	-	81.3%
Bulgaria	Nationally representative	2002-6	18-98	5,318	2,233	741	72.0%
Colombia	Medellin metropolitan area	2011-12	19-65	3,261	1,673	-	97.2%
Lebanon	Nationally representative	2002-3	18-94	2,857	1,031	595	70.0%
Mexico	All urban areas of the country (about 75% of the total national population)	2001-2	18-65	5,782	2,362	1,736	76.6%
Romania	Nationally representative	2005-6	18-96	2,357	2,357	-	70.9%
South Africa	Nationally representative	2002-4	18-92	4,315	4,315	-	87.1%
Total				**28,927**	**16,913**	**3,072**	**78.5%**
High income countries							
Argentina	Nationally representative	2015	18-98	3,927	2,116	-	77.3%
Belgium	Nationally representative	2001-2	18-95	2,419	1,043	486	50.6%
France	Nationally representative	2001-2	18-97	2,894	1,436	727	45.9%
Germany	Nationally representative	2002-3	19-95	3,555	1,323	621	57.8%
Israel	Nationally representative	2003-4	21-98	4,859	4,859	-	72.6%
Italy	Nationally representative	2001-2	18-100	4,712	1,779	853	71.3%
Japan	Eleven metropolitan areas	2002-6	20-98	4,129	1,682	-	55.1%
The Netherlands	Nationally representative	2002-3	18-95	2,372	1,094	516	56.4%
New Zealand	Nationally representative	2004-5	18-98	12,790	7,312	-	73.3%
North Ireland	Nationally representative	2005-8	18-97	4,340	1,986	-	68.4%
Poland	Nationally representative	2010-11	18-65	10,081	4,000	2,276	50.4%
Portugal	Nationally representative	2008-9	18-81	3,849	2,060	1,070	57.3%
Spain	Nationally representative	2001-2	18-98	5,473	2,121	960	78.6%
Spain	Murcia region	2010-12	18-96	2,621	1,459	-	67.4%
United States	Nationally representative	2001-3	18-99	9,282	5,692	3,197	70.9%
Total				**77,303**	**39,962**	**10,706**	**63.5%**
Overall sample				**135,596**	**70,880**	**19,110**	**69.9%**

Для повышения вероятности честного отчёта было предпринято несколько тактик. Во-первых, было проведено пилотажное тестирование для оценки наилучшего способа описания исследования и повышения установки участников на честные и точные ответы. Во-вторых, в странах с отсутствием традиций публичных исследований, где концепции анонимности и конфиденциальности менее известны населению, в поиске поддержки принципы исследования объяснялись общественным руководителям. Руководители непосредственно объявляли об исследовании и способствовали набору респондентов. В-третьих, интервьюеры проходили централизованное обучение по недирективному опросу, созданному для поощрения вдумчивых, честных ответов. Наконец, наиболее личные вопросы задавались преимущественно в самоопросниках, а не в формате интервью (для способных читать). Указанные тактики, однако, вряд ли могли устранить все кросс-культуральные различия в ответах. В связи с этим необходимо учитывать

Таблица 2. 12-месячная распространенность (% и стандартная ошибка) расстройств употребления ПАВ, понимание необходимости лечения, полученное лечение и полеченное минимальное адекватное лечение.

	12-month diagnosis of substance use disorders	Perceived need for treatment among those with substance use disorders	Any 12-month treatment among those with perceived need	Minimally adequate treatment among those with any treatment	Minimally adequate treatment among all those with substance use disorders	N
Low and lower-middle income						
Colombia	2.9 ± 0.4	42.7 ± 5.9	18.8 ± 6.5	18.9 ± 4.7	1.5 ± 1.0	90
Iraq	0.2 ± 0.1	61.5	84.7	0.0	0.0	7
Nigeria	0.9 ± 0.2	21.3 ± 5.5	95.4 ± 0.1	0.0	0.0	37
People's Republic of China (Beijing/Shanghai)	1.7 ± 0.4	21.8 ± 2.3	37.2 ± 3.9	0.0	0.0	52
Peru	2.3 ± 0.4	44.2 ± 5.8	26.5 ± 4.3	20.0	2.3 ± 1.8	50
Ukraine	6.6 ± 0.8	21.3 ± 2.9	38.8 ± 4.8	7.3 ± 6.8	0.6 ± 0.6	153
Total	**2.0 ± 0.2**	**31.5 ± 2.2**	**35.6 ± 3.1**	**8.6 ± 2.1**	**1.0 ± 0.4**	**389**
Upper-middle income						
Brazil (São Paulo)	3.8 ± 0.4	38.0 ± 5.0	51.0 ± 7.4	49.0 ± 6.8	9.5 ± 2.9	164
Bulgaria	1.2 ± 0.3	12.9 ± 6.0	30.6	59.6	2.4 ± 0.2	39
Lebanon	1.3 ± 0.8	27.0 ± 1.2	42.3	43.0	4.9 ± 0.2	12
Colombia (Medellin)	4.1 ± 0.6	31.3 ± 5.9	37.8 ± 11.7	26.8 ± 10.2	2.6 ± 1.3	85
Mexico	2.6 ± 0.4	41.0 ± 3.9	45.3 ± 3.1	13.8 ± 0.2	2.6 ± 1.3	80
Romania	1.0 ± 0.2	14.0 ± 8.7	100.0	100.0	10.2 ± 8.0	20
South Africa	5.8 ± 0.6	39.3 ± 3.9	72.0 ± 3.1	8.1 ± 0.6	2.3 ± 1.0	214
Total	**3.3 ± 0.2**	**35.6 ± 2.2**	**59.1 ± 2.9**	**20.3 ± 1.9**	**4.3 ± 0.8**	**614**
High income						
Argentina	2.4 ± 0.3	37.1 ± 5.8	59.5 ± 4.6	19.1 ± 4.9	4.2 ± 1.8	73
Belgium	2.7 ± 0.8	28.7 ± 4.1	66.4 ± 8.1	35.8 ± 16.5	6.8 ± 1.5	30
France	1.5 ± 0.3	44.4 ± 9.2	75.9 ± 9.1	44.4 ± 2.4	14.9 ± 3.8	31
Germany	1.6 ± 0.5	12.8 ± 0.8	63.5 ± 25.5	100.0	8.2 ± 3.0	25
Israel	1.4 ± 0.2	23.8 ± 4.4	54.9 ± 5.8	10.6 ± 0.8	3.4 ± 1.4	70
Italy	0.4 ± 0.1	27.2 ± 9.2	58.1	25.8	4.1 ± 0.6	11
Japan	1.0 ± 0.2	29.5 ± 4.2	55.5 ± 9.4	0.0	0.0	29
The Netherlands	1.8 ± 0.4	28.3 ± 6.7	81.4 ± 0.1	18.0 ± 0.1	4.2 ± 0.9	32
New Zealand	3.7 ± 0.3	51.4 ± 2.7	66.0 ± 2.8	30.4 ± 2.9	10.3 ± 1.6	474
Northern Ireland	3.5 ± 0.5	50.6 ± 3.8	85.3 ± 2.0	16.4 ± 4.3	7.1 ± 2.0	68
Poland	3.6 ± 0.3	24.9 ± 4.1	62.8 ± 3.2	39.6 ± 3.4	6.2 ± 1.8	181
Portugal	1.6 ± 0.3	35.5 ± 8.0	77.7 ± 8.4	37.5 ± 17.0	10.3 ± 6.2	40
Spain	1.1 ± 0.3	13.3 ± 2.9	78.8 ± 17.3	48.6 ± 1.9	5.1 ± 1.2	25
Spain (Murcia)	1.0 ± 0.4	53.6	78.2	83.9	35.2	17
United States	4.2 ± 0.4	59.9 ± 2.6	66.1 ± 2.8	43.9 ± 3.2	17.4 ± 2.0	314
Total	**2.6 ± 0.1**	**43.1 ± 1.4**	**67.5 ± 1.4**	**35.3 ± 1.8**	**10.3 ± 0.8**	**1,420**
Overall sample	**2.6 ± 0.1**	**39.1 ± 1.1**	**61.3 ± 1.3**	**29.5 ± 1.4**	**7.1 ± 0.5**	**2,423**
Chi-square tests						
Across all surveys (χ^2, df=27)	727.2 (p<0.0001)	241.2 (p<0.0001)	259.5 (p<0.0001)	63.2 (p<0.0001)	96.4 (p<0.0001)	
Across country income groups (χ^2, df=2)	50.2 (p<0.0001)	19.5 (p<0.0001)	68.4 (p<0.0001)	16.8 (p<0.0001)	43.5 (p<0.0001)	
Across high income countries (χ^2, df=14)	254.2 (p<0.0001)	188.5 (p<0.0001)	35.1 (p=0.0014)	16.5 (p<0.0001)	34.2 (p<0.0001)	
Across upper-middle income countries (χ^2, df=6)	176.4 (p<0.0001)	16.9 (p=0.0084)	46.2 (p<0.0001)	28.9 (p<0.0001)	13.4 (p=0.0073)	
Across low/lower-middle income countries (χ^2, df=5)	271.8 (p<0.0001)	48.9 (p<0.0001)	102.9 (p<0.0001)	0.3 (p=0.7816)	0.5 (p=0.7680)	

возможность ошибок в отчётах. При этом, несмотря на всё вышеуказанное, распространенность расстройств, связанных с употреблением ПАВ соответствует другим глобальным отчётам и отчётам стран по эпидемиологии употребления ПАВ[20-23].

Мы сфокусировались на психосоциальном лечении и не включали в обзор психофармакотерапию. Стоит отметить, что, несмотря на данные об эффективности и хороших эффектах опиоидной заместительной терапии при опиоидной зависимости[24,25], данные по терапии других видов упо-

Таблица 3. 12-месячная распространенность (% и стандартная ошибка) получения минимального адекватного лечения с использованием более широкого определения среди индивидов с расстройствами употребления ПАВ и эмоциональными проблемами

	Minimally adequate treatment among those with any treatment	Minimally adequate treatment among all those with substance use disorders	N
Low and lower-middle income			
Colombia	47.2 ± 11.2	3.8 ± 1.7	90
Iraq	17.2	9.0	7
Nigeria	0.0	0.0	37
People's Republic of China (Beijing/Shanghai)	50.4	4.1 ± 1.0	52
Peru	42.9	5.0 ± 2.5	50
Ukraine	36.3 ± 9.9	3.0 ± 1.3	153
Total	**32.3 ± 3.6**	**3.6 ± 0.8**	**389**
Upper-middle income			
Brazil (São Paulo)	51.3 ± 5.0	9.9 ± 2.6	164
Bulgaria	59.6	2.4 ± 0.2	39
Lebanon	66.3	7.6 ± 0.3	12
Colombia (Medellin)	78.6 ± 5.6	9.3 ± 3.5	85
Mexico	23.7 ± 0.4	4.4 ± 1.4	80
Romania	100.0	10.2 ± 8.0	20
South Africa	26.0 ± 3.4	7.4 ± 1.8	214
Total	**36.4 ± 2.3**	**7.7 ± 1.1**	**614**
High income			
Argentina	77.6 ± 6.7	17.1 ± 4.7	73
Belgium	57.9 ± 22.7	11.1 ± 2.1	30
France	67.8 ± 5.5	22.8 ± 5.6	31
Germany	100.0	8.2 ± 3.0	25
Israel	80.0 ± 5.2	10.5 ± 3.2	70
Italy	53.2	8.4 ± 1.2	11
Japan	80.5	13.1 ± 2.7	29
The Netherlands	61.6 ± 0.3	14.2 ± 3.1	32
New Zealand	68.5 ± 2.5	23.3 ± 2.0	474
Northern Ireland	58.2 ± 9.4	25.1 ± 4.8	68
Poland	71.8 ± 2.8	11.2 ± 2.4	181
Portugal	81.7 ± 8.7	22.5 ± 6.5	40
Spain	92.9 ± 6.8	9.7 ± 4.4	25
Spain (Murcia)	47.1	19.8	17
United States	74.9 ± 4.4	29.6 ± 3.0	314
Total	**70.6 ± 2.1**	**20.5 ± 1.2**	**1,420**
Overall sample	**58.9 ± 1.7**	**14.1 ± 0.8**	**2,423**
Chi-square tests			
Across all surveys (χ^2, df=27)	102.6 (p<0.0001)	159.2 (p<0.0001)	
Across country income groups (χ^2, df=2)	72.2 (p<0.0001)	98.0 (p<0.0001)	
Across high income countries (χ^2, df=14)	12.2 (p=0.0324)	46.8 (p<0.0001)	
Across upper-middle income countries (χ^2, df=6)	14.6 (p<0.0001)	3.6 (p=0.5474)	
Across low/lower-middle income countries (χ^2, df=5)	2.3 (p=0.0399)	1.5 (p=0.4990)	

треблення ПАВ различны. Данные варьируют в отношении фармакотерапии зависимости от каннабиноидов[26] и отсутствуют для психостимулянтов[27-29]. Препараты от алкогольной зависимости (наиболее распространённого расстройства, связанного с употреблением ПАВ), например, налтрексон имеют доказанную эффективность[30], но их приём и приверженность лечению очень низки.

В доступной информации есть предположения, что фармакотерапия для лечения расстройств, связанных с употреблением ПАВ может применяться еще реже, чем рассмотренные нами психосоциальные методики. Например, в систематическом обзоре было установлено, что только 8 из 100, вводивших наркотики инъекционно, получали за прошлый год опиоидную заместительную терапию[31]. В Австралии только 0,5% зависимых от алкоголя назначались налтрексон и акампросат на рекомендованный курс в 3 месяца[32].

Мы не изучали влияние коморбидных заболеваний на понимание необходимости и доступ к лечению. Это не ограничивало наше исследование, т.к. мы преимуществен-

но были заинтересованы в обеспеченности лечением всех лиц с расстройствами, связанными с употреблением ПАВ. Необходимо при этом отметить, что индивиды с коморбидными психическими расстройствами могли искать помощи в связи с ними, что могло вести к более высокой вероятности выявления и терапии расстройств, связанных с употреблением ПАВ.

Представленные нами данные собраны исключительно со слов пациентов. WMHS попыталась минимизировать недостатки самоотчётов, используя контрольные вопросы по приверженности (вопросы, оценивающие точность заполнения опросника) и исключая индивидов, которые не проходили указанный контроль. При отсутствии исследований, имеющих доступ к административным или общественным базам данных, нельзя предложить лучшей альтернативы. Во многих странах подобный дизайн исследований невозможен в виду лимитированной инфраструктуры по клиническим и техническим причинам.

Некоторые опросы были проведены более десяти лет назад, поэтому можно допустить, что показатели охвата медицинской помощью в указанных странах изменились с того периода. Мы считаем это маловероятным, т.к. более поздние данные о предоставленных услугах из Атласа по употреблению ПАВ ВОЗ6 и из работ референтной группы Объединенных Наций по ВИЧ и употреблению инъекционных наркотиков[31] по аналогии показали очень низкие предполагаемую и реальную[31] обеспеченность помощью.

Показатели ответов в WMHS широко варьировали. Мы пытались контролировать дифференциальный ответ при помощи постстратификационных поправок, но остается вероятность того, что результаты опроса были связаны с наличием и тяжестью расстройств вследствие употребления ПАВ и терапией, которые не удалось скорректировать. С учетом этого имеются доказательства того, что опросы в ряде сообществ могут недооценивать проблемы употребления ПАВ по ряду причин[20,33,34]. В связи с этим можно предположить, что приведенные здесь показатели распространённости консервативны и показатели охвата на деле более высоки.

Вопрос понимания необходимости лечения очень важен. Даже если лечение было легко доступно при расстройствах, связанных с употреблением ПАВ, наши данные дают основания предположить, что только один из трёх чувствует потребность в помощи (при этом в странах с низким уровнем доходов показатели еще ниже). Это указывает на то, что попытки расширения охвата медицинской помощью лиц, употребляющих ПАВ требуют не только улучшения услуг, но и поддержки, способствующей пониманию лицами с этими расстройствами необходимости лечения. Последняя задача трудна и возможно потребует комплексных мер здравоохранения для улучшения распознавания проблемы и готовности работать с ней как у пациентов с указанными расстройствами, так и у их семей и в сообществе.

Даже среди тех, кто понимает проблему, есть значительная доля не прибегающих к лечению. Вероятно, это связано с комплексом индивидуальных, социальных и структурных барьеров против поиска помощи. Они включают доступность лечения, понимание и доступность эффективного лечения35, страх стигматизации (со стороны семьи и общества), финансовые трудности (там, где лечение оплачивается пациентом), а также законодательные, политические барьеры, барьеры в сфере услуг и даже барьеры юридического характера36-39.

Доступ к медицинской помощи, по сути, недостаточен. Необходимо убедиться в качестве лечения, что включает проведение эффективных методик в достаточном количестве. Возможны альтернативные методы определения минимального адекватного лечения в ограничениях измерений WMHS. Несмотря на это, очевидно, что большинство нуждающихся в лечении не получали его минимального необходимого объема, хотя наше определение включало достаточно небольшое число сессий. В среднем, лишь один из 14 людей, употреблявших ПАВ, получал минимальную адекватную терапию.

В развития данного направления важны инициативы по улучшению качества помощи, такие как использование доказательного интервенционного пособия Программы действий в области психического здоровья ВОЗ (WHO Mental Health Gap Action Programme – mhGAP InterventionGuide)[40-42], работ Отдела Объединенных наций по наркотическим веществам и преступлениям (United Nations Office for Drug and Crime) и действий ВОЗ по улучшению качества оказания медицинской помощи в странах с низким и средним уровнем доходов (Treatnet)[43,44]. Несмотря на это, значительные вложения в системы оказания медицинской помощи и повышение производительности необходимы для стран, где в настоящее время практически нет медицинского сервиса и где расстройства, связанные с употреблением ПАВ рассматриваются вне системы здравоохранения.

Повышение показателей охвата медицинской помощью потребует действий на нескольких уровнях: низкие показатели понимания потребности в лечении у лиц, принимающих ПАВ; низкие показатели консультаций при понимании наличия проблемы и, наконец, неадекватное проведение лечения при его наличии. Необходимо действовать на всех указанных уровнях для улучшения обеспеченности медицинской помощью и качеством ее оказания людям с данными расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цели устойчивого развития Организации Объединенных Наций (United Nations Sustainable Development Goals) отражают политические планы по расширению охвата медицинской помощью лиц с расстройствами, связанными с употреблением ПАВ. Мы предоставили уникальные межнациональные данные о соотношении показателей оказания медицинской помощи лицам, употребляющим ПАВ, которые оказались крайне низкими. Это было отмечено среди стран с разным уровнем доходов, особенно в странах с низким уровнем доходов, которые включают большую часть населения мира, что вызывает тревогу.

Доступность медицинской помощи при этом – не единственное ограничение. Непонимание необходимости лечения, трудности получения его и недостаточность методик – все это в совокупности отвечает за низкие показатели.

Вышеуказанные данные могут быть рассмотрены как исходные показатели для Цели устойчивого развития (и, безусловно, для Плана действий в области психического здоровья ВОЗ [WHO's Mental Health Action Plan] на 2013-2020гг., который ставит цел повысить показатели оказания медицинской помощи при тяжелых психических расстройствах на 20% к 2020 году45). Исходя из того, насколько низки нынешние показатели, ясно, что потребуются значительные усилия для достижения цели, поставленных ООН, к 2030 году. Регулярный обзор показателей охвата населения является одним из ключевых моментов.

ДОПОЛНЕНИЕ

Разработчики Исследований психического здоровья ВОЗ (The WHO World Mental Health Surveys) – Tomasz Adamowski, Sergio Aguilar-Gaxiola, Ali Al-Hamzawi, Mohammad Al-Kaisy, Jordi Alonso, Yasmin Altwaijri, Laura Helena Andrade, Lukoye Atwoli, Randy P. Auerbach, William G. Axinn, Corina Benjet, Guilherme Borges, Evelyn J. Bromet, Ronny Bruffaerts, Brendan Bunting, Jos_e Miguel Caldas de Almeida, Grac¸a Cardoso, Stephanie Chardoul, Somnath Chatterji, Alexandre Chiavegatto Filho, Alfredo H. Cia, Pim Cui-

jpers, Louisa Degenhardt, Giovanni de Girolamo, Ron de Graaf, Peter de Jonge, David D. Ebert, Sara Evans-Lacko, John Fayyad, Silvia Florescu, Sandro Galea, Laura Germine, Dirgha J. Ghimire, Stephen E. Gilman,Meyer D. Glantz, Semyon Gluzman, Oye Gureje, Josep Maria Haro, Meredith G. Harris, Yanling He, Hristo Hinkov, Chi-Yi Hu, Yueqin Huang, Aimee Nasser Karam, Elie G. Karam, Norito Kawakami, Ronald C. Kessler, Andrzej Kiejna, Karestan C. Koenen, Viviane Kovess-Masfety, Carmen Lara, Sing Lee, Jean-Pierre Lepine, Itzhak Levav, Daphna Levinson, Zhaorui Liu, Silvia S. Martins, John J. McGrath, Katie A. McLaughlin, Maria Elena Medina-Mora, Zeina Mneimneh, Jacek Moskalewicz, Fernando Navarro-Mateu,Matthew K. Nock, Siobhan O'Neill, Johan Ormel, Beth-Ellen Pennell, Marina Piazza, Patryk Piotrowski, Jos_e Posada-Villa, Ayelet M. Ruscio, Kate M. Scott, Tim Slade, Jordan W. Smoller, Juan Carlos Stagnaro, Dan J. Stein, Amy E. Street, Hisateru Tachimori, Margreet ten Have, Graham Thornicroft, Yolanda Torres, Gemma Vilagut, Maria Carmen Viana, Elisabeth Wells, David R. Williams, Michelle A. Williams, BogdanWojtyniak, and Alan M. Zaslavsky.

Благодарности

Авторы благодарны M. Kumvaj за её помощь в систематическом литературном поиске. Мы также благодарны персоналу координационного центра WMHS по сбору и анализу данных за помощь в методиках, области работы и консультациям по анализу данных. ВОЗ WMHS поддерживается Национальным Институтом Психического Здоровья США [US National Institute of Mental Health] (R01 MH070884), Фондом MacArthur [the MacArthur Foundation], Фондом Pfizer [the Pfizer Foundation] и Сервисами Общественного Здоровья США [the US Public Health Service] (R13-MH066849, R01-MH069864, R01 DA016558), а также Интернациональным Центром [the Fogarty International Center] (R03-TW006481), Панамериканской организацией здравоохранения [the Pan American Health Organization], Eli Lilly and Company, Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, и Shire. Представленные в обзоре мнения авторов не должны быть истолкованы как взгляды и подходы ВОЗ, других спонсорских агентств и госструктур. Данная работа выполнена при поддержке гранта Австралийского Совета Исследования Национального здоровья и Медицинского Исследования [an Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC)] (no. 1081984). L. Degenhardt получает поддержку от NHMRC Principal Research Fellowship (no. 1041472).

Библиография

1.Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;386:2287-323.

2.Volkow ND, Poznyak V, Saxena S et al. Drug use disorders: impact of a publichealth rather than a criminal justice approach. World Psychiatry 2017; 16:213-4.

3.United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Resolution of the United Nations General Assembly. New York: United Nations, 2015.

4.McDaid D, Knapp M, Raja S. Barriers in the mind: promoting an economic case for mental health in low- and middle-income countries. World Psychiatry 2008;7:79-86.

5.Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. World Psychiatry 2010;9:169-76.

6. World Health Organization. Atlas on substance use (2010): resources for the prevention and treatment of substance use disorders. Geneva: WorldHealth Organization, 2010.

7. World Bank. Data: countries and economies. http://data.worldbank.org.

8. Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Int J Methods Psychiatr Res 2004;13:93-121.

9. Harkness J, Pennell B, Villar A et al. Translation procedures and translation assessment in the World Mental Health Survey Initiative. In: Kessler RC, Ustun TB (eds). The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press, 2008:91-113.

10. First M, Spitzer R, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSMIV Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition (SCID-I/NP). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.

11. Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS et al. Concordance of the Composite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardized clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. Int J Methods Psychiatr Res 2006;15:167-80.

12. Heeringa S, Wells E, Hubbard F et al. Sample designs and sampling procedures. In: Kessler R, Ustun T (eds). The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press, 2008:14-32.

13. Lago L, Glantz M, Kessler RC et al. Substance dependence among those without symptoms of substance abuse in the World Mental Health Survey. Int J Methods Psychiatr Res (in press).

14. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO World Mental Health Surveys. Lancet 2007;370:841-50.

15. Gates PJ, Sabioni P, Copeland J et al. Psychosocial interventions for cannabis use disorder. Cochrane Database Syst Rev 2016;5:CD005336.

16. Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of cannabis use disorder: current science and future outlook. Pharmacotherapy 2016;36:511-35.

17. Magill M, Kiluk BD, McCrady BS et al. Active ingredients of treatment and client mechanisms of change in behavioral treatments for alcohol use disorders: progress 10 years later. Alcohol Clin Exp Res 2015;39:1852-62.

18. McCrady BS, Owens MD, Borders AZ et al. Psychosocial approaches to alcohol use disorders since 1940: a review. J Stud Alcohol Drugs Suppl 2014;75(Suppl. 17):68-78.

19. SAS Institute Inc. Base SASVR 9.4 procedures guide. Cary: SAS Institute Inc., 2013.

20. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2016. Vienna: United Nations, 2016.

21. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.

22. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. Addiction 1997;92:279-96.

23. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Result from the 2002 National Survey on Drug Use and Health: national findings. Rockville: Office of Applied Studies, 2003.

24. Mattick RP, Breen C, Kimber J et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD002209.

25. Mattick RP, Kimber J, Breen C et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD002207.

26. Marshall K, Gowing L, Ali R et al. Pharmacotherapies for cannabis dependence. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD008940.

27. Minozzi S, Amato L, Davoli M et al. Anticonvulsants for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD006754.

28. Pani PP, Trogu E, Vacca R et al. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD007024.

29. Pani PP, Trogu E, Vecchi S et al. Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. Cochrane Database Syst Rev 2011;12: CD002950.

30. Morley KC, Teesson M, Reid SC et al. Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Addiction 2006;101:1451-62.

31. Mathers B, Degenhardt L, Ali H et al. HIV prevention, treatment and care for people who inject drugs: a systematic review of global, regional and country level coverage. Lancet 2010;375:1014-28.

32. Morley KC, Logge W, Pearson S-A et al. National trends in alcohol pharmacotherapy: findings from an Australian claims database. Drug Alcohol Depend 2016;166:254-7.

33. Reuter P, Trautmann F (eds). A report on global illicit drugs markets 1998- 2007. Utrecht: Trimbos Institute, 2009.

34. Degenhardt L, Hall W. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. Lancet 2012;379:55-70.
35. ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S et al. Lifetime treatment contact and delay in treatment seeking after first onset of a mental disorder. Psychiatr Serv 2013;64:981-9.
36. Wolfe D, Carrieri MP, Shepard D. Treatment and care for injecting drug users with HIV infection: a review of barriers and ways forward. Lancet 2010;376:355-66.
37. Degenhardt L, Mathers B, Vickerman P et al. Prevention of HIV infection for people who inject drugs: why individual, structural, and combination approaches are needed. Lancet 2010;376:285-301.
38. Bobrova N, Rhodes T, Power R et al. Barriers to accessing drug treatment in Russia: a qualitative study among injecting drug users in two cities. Drug Alcohol Depend 2006;82:S57-63.
39. Strathdee SA, Hallett TB, Bobrova N et al. HIV and risk environment for injecting drug users: the past, present, and future. Lancet 2010;376:268-84.
40. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization, 2010.
41. Barbui C, Dua T, van Ommeren M et al. Challenges in developing evidencebased recommendations using the GRADE approach: the case of mental, neurological, and substance use disorders. PLoSMed 2010;7:e1000322.
42. Dua T, Barbui C, Clark N et al. Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of WHO recommendations. PLoS Med 2011;8: e1001122.
43. Saenz E, Busse A, Tomas J et al. Major international challenges in addiction treatment: the experience of Treatnet and beyond. In: el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M (eds). Textbook of addiction treatment: international perspectives. Berlin: Springer, 2015:2459-71.
44. Tomás-Rosselló J, Rawson RA, Zarza MJ et al. United Nations Office on Drugs and Crime International Network of Drug Dependence Treatment and Rehabilitation Resource Centres: Treatnet. Subst Abus 2010;31:251-63.
45. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020. Geneva: World Health Organization, 2013.

DOI:10.1002/wps.20457

Сидячий образ жизни и уровень физической активности у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и большой депрессией: общий систематический обзор и мета-анализ

Davy Vancampfort[1,2], Joseph Firth[3,4], Felipe B.Schuch[5-7], Simon Rosenbaum[8-9], James Mugisha[10,11], Mats hallgren[12], Michel Probst[1], Philip B.Ward[8,13], Fiona Gaughran[14], Marc De Hert[2], Andre F. Carvalho[15], Brendn Stubbs[16,17]

[1]Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, University of Leuven, Leuven, Belgium; [2]University Psychiatric Centre, KU Leuven, University of Leuven, Leuven-Kortenberg, Belgium; [3]NICM, School of Science and Health, Western Sidney University, Campbelltown, Australia; [4]Division of Psychology and Mental Health, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK; [5]Unilasalle, Canoas, Brazil; 6Escola de Educação Fısica, Fisioterapia e Dança, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; [7]Hospital de Clınicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; [8]School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, Australia; [9]Black Dog Institute, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia; [10]Kyambogo University, Kampala, Uganda; [11]Butabika National Referral and Mental Health Hospital, Kampala, Uganda; [12]Department of Public Health Sciences, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; [13]Schizophrenia Research Unit, Ingham Institute of Applied Medical Research, Liverpool NSW, Sydney, Australia; [14]National Psychosis Unit, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, and Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; [15]Department of Clinical Medicine and Translational Psychiatry Research Group, Faculty of Medicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil; [16]Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; [17]Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Перевод: Шишкина О.А. (Москва)
Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Люди, страдающие тяжелыми психическими заболеваниями (шизофренией, биполярным расстройством или большим депрессивным расстройством), умирают в среднем на 15 лет раньше в связи с хронической соматической коморбидной патологией. Малоподвижный образ жизни и недостаток физической активности являются независимыми и при этом корректируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности у этой категории лиц. До настоящего времени не проводилось подробного метаанализа данных факторов риска в этой уязвимой популяции. Нами был проведен мета-анализ касающийся малоподвижного образа жизни, уровня физической активности и их корреляций у лиц с тяжелыми психическими расстройствами. Были изучены электронные базы данных с момента их появления до апреля 2017г., отобраны статьи об изучении малоподвижного образа жизни и/или физической активности с использованием самоопросников или объективных измерений (например, акселерометра). Были проведены мета-анализ случайных эффектов и регрессионный мета-анализ. Всего было включено шестьдесят девять исследований (N=35,682; 39,5% мужчин, средний возраст 43,0 года). Лица с тяжелыми психическими расстройствами вели малоподвижный образ жизни в часы бодрствования в среднем 476,0 минут ежедневно (95% Cl: 407,3-545,4) и были в большей степени малоподвижны в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (p=0,003). Среднее значение умеренной или интенсивной физической активности составляло 38,4 минуты ежедневно (95% Cl: 32,0-44,8) и было значительно более низким в сравнении с группой контроля (p=0,002 для умеренной активности, p<0,001 для выраженной активности). Лица с тяжелыми психическими заболеваниями в значительно меньшей степени следовали руководствам по физической активности в сравнении с группой здоровых лиц (уровень вероятности = 1,5; 95% Cl: 1,1-2,0, p<0,001, I2=95,8). Более низкие уровни физической активности и некомплаентность в отношении рекомендаций по физической активности были ассоциированы с мужским полом, отсутствием семьи, безработностью, низким уровнем образования, более высоким индексом массы тела, более длительным течением заболевания, лечением антипсихотиками и антидепрессантами, худшим состоянием сердечно-легочной системы и диагнозом шизофрении. Лица с биполярным расстройством были более физически активны, несмотря на то, что большую часть времени вели малоподвижный образ жизни. Были выявлены географические различия, а также установлено, что стационарные больные были более активны в сравнении с амбулаторными пациентами и пациентами, живущими в сообществах (communities). Доказанная польза физической активности для здоровья в сочетании с её низким уровнем у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями свидетельствует в пользу особого внимания к предотвращению физической пассивности и малоподвижного образа жизни в этой популяции.

Ключевые слова: физическая активность, малоподвижный образ жизни, тяжелые психические расстройства, шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, рекомендации по физической активности, сердечно-сосудистые заболевания, преждевременная смертность.

(WorldPsychiatry 2017;16:308-315)

У пациентов с тяжелыми психическими расстройствами (шизофренией, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством) отмечается более частое наличие соматических коморбидных заболеваний и преждевременной смертности в сравнении с общей популяцией[1-3]. По данным последнего мета-анализа, показатели уровня смертности данной группы выросли примерно в два или три раза. Более высокие показатели преждевременной смертности обусловлены главным образом сердечно-сосудистой патологией[5].

Для общей популяции доказано, что физическая активность и ее структурированные формы – упражнения – в той же степени эффективны, как и фармакотерапевтические вмешательства в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти6. Однако, для лиц с тяжелыми психическими заболеваниями имеется ряд препятствий для занятия физической активностью и упражнениями: высокий уровень стресса, соматическая коморбидная патология, сниженное настроение, недостаток уверенности в себе и социальной поддержки[7-11].

В последнее время также было отмечено влияние длительных периодов малоподвижного образа жизни на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Крупный мета-анализ, касающийся общей популяции, показал, что малоподвижный образ жизни (например, сидение или лежание во время бодрствования) независимо связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и смертности.

Если уменьшение малоподвижного образа жизни и активный стиль жизни связаны с уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний, изучение малоподвижного образа жизни, уровня физической активности и их корреляций у лиц с тяжелыми психическими расстройствами может позволить улучшить их физическое здоровье в долговременной перспективе[13]. Более того, появляются весомые доказательства пользы физической активности в отношении психического здоровья у лиц с тяжелыми психическими заболеваниями, так как она способствует уменьшению депрессии и улучшает социальное и когнитивное функционирование[14-19].

Несмотря на всевозрастающее осознание важности уменьшения малоподвижного образа жизни и увеличения уровня физической активности для улучшения здоровья и самочувствия людей с тяжелыми психическими заболеваниями, ряд важных аспектов остаются не раскрытыми[20]. Например, несмотря на то, что люди с большим депрессивным расстройством, биполярными расстройством и шизофренией в большей степени ведут малоподвижный образ жизни с недостаточной физической активностью в сравнении с группой контроля[21-24], остается неясным, имеются ли различия между диагностическими подгруппами. Изучение различий в малоподвижном образе жизни и уровня физической активности между этими клиническими группами может помочь в формировании приоритетов в реабилитации для уменьшения или предотвращения факторов риска соматических коморбидных заболеваний и преждевременной смертности.

Объединение данных между большими диагностическими категориями также позволяет провести исследование роли демографических и клинических различий (пол, возраст, длительность заболевания, трудовой статус, уровень образования, семейное положение), характеристик соматического здоровья (индекс массы тела, уровень тренированности сердечно-легочной системы), а также других факторов, касающихся образа жизни (курение, употребление алкоголя) и терапии (например, стационарные больные в сравнении с амбулаторными), географических различий, различий в физической активности и способа оценки малоподвижного образа жизни (например, субъективные в сравнении с объективными оценками). Результаты этих исследований помогут выделить специфически уязвимые подгруппы, факторы окружающей среды (например, различия в системах оказания помощи и доступных ресурсах) и методы оценки.

Целями настоящего глобального систематического обзора и мета-анализа являются: a) оценить среднее время, в течение которого лица с тяжелыми психическим расстройствам ведут малоподвижный образ жизни или физически активны (в легкой, умеренной или высокой степени) ежедневно, b) исследовать различия между клиническими подгруппами, c) исследовать предикторы физической активности и малоподвижного образа жизни, используя регрессионный мета-анализ и d) изучить различия в физической активности и малоподвижном образе жизни среди лиц с тяжёлыми психическими расстройствами в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

МЕТОДЫ

Данный систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями MOOSE[25] и PRISMA[26].

Критерии включения

Были включены следующие исследования: a) обсервационные (кроссекционные, ретроспективные и проспективные) и клинические или рандомизированные контролируемые; b) проведенные на взрослых с диагнозом, установленным посредством стандартной процедуры (например, структурированные или полуструктурированные диагностические опросники) – шизофрения или ассоциированные с шизофренией расстройства, биполярное расстройство или большое депрессивное расстройство в соответствии с DSM или МКБ, без различий в клиническом статусе пациента (стационарный или амбулаторный пациент, житель общины или и то, и другое); c) измерение физической активности и малоподвижного образа жизни с помощью самоопросников (например, Международный опросник Физической активности, IPAQ[27]) или объективных измерений (например, акселерометр).

Физическая активность была определена как любая активность, включающая движения тела, производимые скелетными мышцами и предполагающая расход энергии[28], в то время как малоподвижный образ жизни был определен как расход энергии ≤1,5 метаболических эквивалентов (METs), в сидячем или лежачем положении во время бодрствования[29].

Мы исключили исследования, где критериями исключения было наличие или отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, использовавшие не валидные методы измерения физической активности или малоподвижного образа жизни (вне независимости от объема вовлеченности в легкую, умеренную или интенсивную физическую активность или малоподвижный образ жизни ежедневно).

Критерии поиска, выбор исследований и критическая оценка

Два независимых автора (DV, BS) осуществили поиск в PubMed, PsycARTICLES, EMBASE и CINAHL с момента создания базы до 1 апреля 2017 г. без языковых ограничений.

Ключевыми словами для поиска были «физическая активность» или «упражнения» или «малоподвижный» или «сидячий» или «лежащий» или «время за экраном (просмотром телевизора/работы за компьютером, смартфоном)» и «тяжелое психическое расстройство» или «серьезные психические заболевания» или «шизофрения или «психоз» или «биполярное расстройство» или «депрессия» или «депрессивное расстройство» в названии, абстракте или ключевых словах.

Также вручную были изучены исследования из списка литературы найденных статей и недавних систематических обзоров[21-24]. Были исследованы сайты: Clinicaltrials.gov, www.crd.york.ac.uk/prospero и www.who.int/trialsearch для выявления неопубликованных исследований.

После исключения повторений, исследователи изучили названия и абстракты всех потенциально подходящих статей. Оба автора оценивали критерии включения, и путем консенсуса был сформирован список полных текстов статей. Затем оба исследователя оценивали полные тексты этих статей, по результатам чего был составлен итоговый список включенных статей. Третий ревьюер (FS) был доступен для посредничества на протяжении всего процесса. Методология включала в себя оценку систематических ошибок предвзятости публикации (противоречивые, перекрывающие данные, предвзятости публикаций).

Оценка исходов

Первичными исходами были среднее время (в минутах) ежедневно, которое лица с тяжелыми психическими расстройствами и контрольная группа здоровых лиц (в исследованиях случай-контроль) проводили занимаясь физической активностью или вели малоподвижный образ жизни. Мы собрали отдельные данные по легкой, умеренной и интенсивной физической активности в дополнение к общей физической активности так, как это было определено авторами статей, если эти результаты были опубликованы.

Также мы собрали данные о несоответствии критериям физической активности – по меньшей мере 150 минут умеренной интенсивности еженедельно[30], и о физической активности лиц из группы контроля из тех статей, где эти результаты были опубликованы.

Сбор данных

Один автор (DV) собирал данные с помощью предварительно созданной формы сбора данных, которая была независимо валидизирована двумя авторами (BS и FS). Полученные данные включали сведения о первом авторе, стране и географическом регионе (Европа, Северная Америка, Южная Америка, Азия, Африка, Океания), статусе дохода страны (средний или низкий в сопоставлении высокодоходной в соответствии с классификацией Мирового Банка), статусе пациента (стационарный, амбулаторный пациент, член общины или и то, и то), диагностической группе (шизофренический спектр, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство), типе исследования (кроссекционное, проспективное, ретроспективное, клиническое или рандомизированное контролируемое), возрасте (в годах), поле (% мужчин), трудоустроенности (% трудоустроенности), уровне образования (% с низким образованием: среднее или отсутствие образования), семейном положении (% одиноких), психофармакотерапии (% принимающих нейролептические препараты, антидепрессанты, стабилизаторы настроения), курении (% курильщиков), употреблении алкоголя (единица алкоголя ежедневно), индексе массы тела (кг/м^2), состоянии сердечно-легочной системы (максимальное поглощение кислорода мл/кг/минут), методе оценки физической активности и малоподвижного образа жизни (объективный или самооценка), и первичных конечных точках для оценки результата.

Статистический анализ

В связи с ожидаемой гетерогенностью был проведен мета-анализ случайных эффектов. Гетерогенность была измерена с помощью I2 статистики с оценкой уровня гетерогенности как высокого при значениях более 7531.

Мета-анализ был проведен в несколько последовательных этапов. Во-первых, были объединены данные всех категорий физической активности и малоподвижного образа жизни у лиц с тяжелыми психическими заболеваниями. Во-вторых, было проведено сравнение уровней физической активности и малоподвижного уровня жизни у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством депрессией с контрольными группами из общей популяции, сопоставимых по возрасту и полу с использованием данных исследований, в которых они сравнивались напрямую. В обоих исследованиях сравнение групп пациентов с различными тяжелыми психическими расстройствами и групп пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями с группами из общей популяции проводилось в рамках одного и того же исследования для минимизации изменчивости в связи с различиями в выборке и процедурах оценки. Также был проведен анализ подгрупп для выявления различий между тремя основными диагностическими подгруппами в контексте окружения, географических особенностей и методов оценки физической активности (самоопросники в сравнении с объективными измерениями).

Затем был проведен мета-регрессионный анализ (в случае, если исследований было по меньшей мере 4) для изучения потенциальных предикторов: возраста (года), % мужчин, % безработных, % одиноких, % пациентов с низким уровнем образования, длительности заболевания (года), % приема антипсихотиков, % приема антидепрессантов, курения, количества употребляемого алкоголя в сутки, индекса массы тела (кг/м^2) и показателей состояния сердечно-лёгочной системы (мл/кг/минут), с помощью специального программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis software (version 3).

Предвзятости публикаций (publication bias) были исследованы с помощью метода регрессии Эггера[32] и теста Бегга-Мазумдара[33], с оценкой наличия таких ошибок при значениях p<0,05. При обнаружении Предвзятости публикаций проводился анализ подстройки и восполнения (trim and fill-adjusted analysis) для отсечения наиболее сомнительных небольших исследований из части позитивных результатов с повторным пересчетом размера эффекта до того момента, пока график размера эффекта не становился симметричным относительно новой точки размера эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделение исследования и включённые участники

Поиск по электронным базам данных выявил 526 статей (включая нерелевантные публикации и дубликаты) на уровне названия и тезисов. Четыреста семьдесят полных текстов были просмотрены, и 401 был исключен (см. Таблицу 1), 69 исследований (по 83 параметрам оценки) соответствовали критериям исследования.

Окончательная выборка включала 35682 пациентов с тяжелыми психическими расстройствами (средний возраст 43,0 год; 39,5% мужчин) и 2933 участников контрольной группы. Средний размер выборки составил 46. На этапе исследования средняя продолжительность заболевания составляла 16,6 лет (диапазон 1,9-31,6), средний показатель индекса массы тела был 29,1 кг/м2 (диапазон 23,5-38,0) и средний уровень поглощения кислорода (оценка состояния сердечно-легочной системы) был 21,4 мл/кг/минут (диапазон 14,8-31,6).В двадцати четырех исследованиях собиралась информация о проценте курящих, средний процент составил 42,2 % (95% CI: 35,9-48,5%).

По данным 20 исследований 57,6% участников были одинокими (95% CI: 45,9-69,2%). По результатам 16 исследований, 62,3% участников были безработными (95% CI: 51,6-72,9%). Девять исследований показали, что у 31,5% участников было среднее образование или более низкий уровень образования (95% CI: 11,8-51,3%).

В исследованиях, посвященных психофармакотерапии, отражено, что 91,8% пациентов (95% CI: 85,4-98,1%) были назначены антипсихотики, 46,7% (95% CI:33,7-59,8%) антидепрессанты и 17,9% (95% CI: 0,0-36,9%) стабилизаторы настроения. В 23-х исследованиях, оценивавших физическую активность, использовались объективные методы измерения, три включали объективную и субъективную оценку и в 57 применялись самоопросники.

Время малоподвижности в течение суток

В 21 исследовании лица с тяжелыми психическими заболеваниями вели малоподвижный образ жизни на протяжении 476,0 минут (95% CI: 407,3-545,4) ежедневно во время бодрствования. В то время как тест Бегга-Мазумдара (Kendall's tau b=0,0, p=0,97) не выявил предвзятости публикаций, в тесте Эггера (систематические ошибки = 7,1; 95% CI: 0,4-13,7, p=0,04) таковые были обнаружены. Была проведена коррекция данных с помощью анализа подстройки и восполнения, которая, однако, не привела к изменению среднего времени ежедневной малоподвижности (476,0 минут).

У пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями время малоподвижности было больше в сравнении с контрольной группой здоровых лиц (стандартное среднее отклонение, SMD= 1,0; 95% CI: 0,0-0,2, p=0,003, I2=37,1), разница составила 10,1 минуту ежедневно (95% CI: 1,9-22,2).

Также были выявлены географические различия в малоподвижном уровне жизни (p<0,001, I2=99,2). Обследуемые

из Европы в меньшей степени обнаруживали недостаток физической активности (413 минут в сутки, 95% CI: 335-491) в сравнении с жителями Северной Америки (555 минут в сутки; 95% CI: 266-844), Южной Америки (555 минут в сутки, 95% CI: 266-844) и Азии (579 минут в сутки, 95% CI: 369-789).

Пациенты с биполярным расстройством (615 минут в сутки, 95% CI: 456-774) значительно чаще вели малоподвижный образ жизни (p<0,001, I2=99,2) в сравнении с больными шизофренией (493 минут в сутки, 95% CI: 400-586) или большим депрессивным расстройством (414 в сутки, 95% CI: 323-505). Не было выявлено каких-либо значительных различий в зависимости от внешнего окружения пациентов.

Показатели длительности малоподвижности были выше при использовании объективных методов оценки (574 минут в сутки, 95% CI: 479-668) в сравнении с самоопросниками (403 минут в сутки, 95% CI: 322-485) (p<0.001).

Ни одна из переменных не значимого влияния на уровень малоподвижности (см таблицу 1).

Количество минут умеренной или интенсивной физической активности в сутки

Среднее значение умеренной или интенсивной физической активности у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами составило 38,4 минут в сутки (95% CI: 32,0-44,8). Тест Бегга-Мазумдара (Kendall'staub=0,5, p<0,001) и тест Эггера (систематические ошибки = 7,2; CI: 4,0-10.4, p<0,001) выявили наличие предвзятости публикаций. Однако анализ подстройки и восполнения подтвердил то же количество умеренной или высокой физической активности в сутки (38,4 минуты).

У пациентов с тяжелыми психическими расстройствами время умеренной физической активности (среднее различие=10,2 минут, 95% CI: 17,2-3,2; SMD=0,35; 95% CI: 0,6-0,1, p=0,002, I2=76,8) и интенсивной физической активности (среднее различие =3,2 минут, 95% CI: 6,4-1,1; SMD=0.2; 95% CI: 0,3-0,1, p=0,001, I2=53,0) в сравнении контрольной группой здоровых было достоверно меньше.

Значительно более высокие показатели умеренной или интенсивной физической активности были отмечены в Европе (47,6 минут в сутки, 95% CI: 39,3-55,9) в сравнении с Северной Америкой (26,0 минут в сутки, 95% CI: 17,9-34,0) и Океанией (13.1 минут в сутки, 95% CI: 0,0-34,2) (p<0,001, I2=97,9).

Пациенты с биполярным расстройством (84,2 минут в сутки, 95% CI: 60,3-108,1) проводили значительно больше времени, занимаясь умеренной или интенсивной физической активностью (p<0,001, I2=97.9), в сравнении с пациентами с шизофренией (37,5 минут в сутки, 95% CI: 29,1-46,0) и большим депрессивным расстройством (28,8 минут в сутки, 95% CI: 17,8-41,8).

Значительные различия в уровне умеренной и интенсивной физической активности наблюдались в зависимости от госпитального статуса пациента (p=0,001, I2=97,9). Стационарные пациенты (90,1 минут в сутки, 95% CI: 72,7-107,5) были физически более активны в сравнении с амбулаторными (32.5 минут в сутки, 95% CI: 25,6-39,5), в то время как пациенты, живущие в сообществах, были активны в наименьшей мере (16,0 минут в сутки, 95% CI: 9,5-22,5).

Не было выявлено значительных различий между объективными и субъективными методами измерений умеренной или интенсивной физической активности, однако наиболее низкие показатели уровня интенсивной физической активности (p=0,04, I2=95,8) были выявлены с помощью объективных измерений (2,4 минут в сутки, 95% CI: 0,0-4,8) в противовес субъективным самооценкам (7,2 минут в сутки, 95% CI: 5,7-8,7).

Рисунок 1. Алгоритм обработки результатов поиска

Мета-регрессионный анализ (Таблица 1) показал, что более высокий процент принимающих антидепрессанты, низкий процент мужчин и одиноких участников, более высокий процент безработных, низкий процент курящих, более высокий индекс массы тела и плохое состояние сердечно-легочной системы были ассоциированы с более низкими уровнями умеренной или интенсивной физической активности.

В 28 исследованиях 29,523 людей с тяжелыми психическими расстройствами, 54,7% (95% CI: 48,8-60,6%; p<0,001, I2=95,8) не проводили рекомендованные 150 минут в неделю занимаясь умеренной физической активностью. В то время как тест Бегга-Мазум (Kendall's tau b=0,1, p=0,58) не выявил предвзятости публикаций, в тесте Эггера они были обнаружены (систематические ошибки =3,1; 95% CI: 1,3-4,9; p=0,002). Анализ подстройки и показал более низкий уровень активности (число исключённых исследований в результате анализа =7): 44,9% (95% CI: 38,2-49,7%).

Лица с тяжелыми психическими заболеваниями чаще не следовали рекомендациям по физической активности в сравнении с контрольной группой (отношение шансов=1,5; 95% CI: 1,1-2,0, p<0,001, I2=95,8).

Пациенты с биполярным расстройством (31,4%, 95% CI: 12,8-58,9) реже нарушали рекомендации по физической активности в сравнении с больными шизофренией (54,8%, 95% CI: 43,4-65,6%) и большим депрессивным расстройством (60,2%, 95% CI: 49,5-69,9%). Внешнее окружение не оказало значительного влияния на физическую активность. Процент следовавших рекомендациям не отличался в зависимости от методов исследования: объективные методы (57,0%, 95% CI: 37,7-74,4%), субъективных опросники (54,5%, 95% CI: 48,2-60,6%). Мета-регрессионный анализ показал, что большая длительность заболевания, более низкий уровень образования и лечение антипсихотиками были

Таблица 1. Мета-регрессивный анализ показателей малоподвижности у пациентов, страдающих тяжелыми психическими расстройствами					
	N исследований	**β**	**95% CI**	**p**	**R2**
Малоподвижный образ жизни					
Возраст (года)	22	1,7	-4,6 до 8,1	0,58	0,00
Длительность заболевания (года)	9	10,5	-1,2 до 22,4	0,08	0,36
% мужчин	20	-0,2	-3,4 до 3,0	0,90	0,00
Индекс массы тела (кг/м^2)	15	14,3	-1,8 до 30,5	0,08	0,05
% курильщиков	6	-9,0	-18,8 до 0,7	0,07	0,62
% принимающих антипсихотики	5	14,4	-11,4 до 40,3	0,27	0,04
Умеренная или интенсивная ФА					
Возраст (года)	34	0,7	-0,0 до 1,5	0,05	0,00
Длительность заболевания (года)	12	-0,3	-2,0 до 1,4	0,72	0,11
% мужчин	34	0,3	0,1 до 0,6	0,03	0,05
% одиноких	4	-1,3	-2,2 до -0,4	0,003	0,60
% безработных	6	-0,3	-0,4 до -0,2	<0,001	1,00
Индекс массы тела (кг/м2)	28	-3,2	-4,9 до -1,4	<0,001	0,07
% курящих	9	0,6	0,3 до 0,9	<0,001	0,67
% принимающих антипсихотики	14	0,5	-6,1 до 7,1	0,88	0,00
% принимающих антидепрессанты	10	-0,6	-1,2 до -0,1	0,02	0,00
Максимальное потребление кислорода (мл/кг/минут)	8	9,9	-6,7 до 13,0	<0,001	0,01
Невыполнение рекомендации по ФА					
Возраст (года)	27	0.0	-0.0 до 0.0	0.17	0.00
Длительность заболевания (года)	9	0.0	-0.0 до 0.1	0.04	0.71
% мужчин	27	-0.0	-0.0 до -0.0	0.11	0.00
% одиноких	9	-0.0	-0.0 до 0.0	0.80	0.00
% низкого уровня образования	5	0.0	0.0 до 0.1	0.005	0.82
Индекс массы тела (кг/м^2)	18	-0.0	-0.2 до 0.1	0.59	0.00
% принимающих антипсихотики	11	-0.0	-0.0 до -0.0	0.01	0.61
ФА – физическая активность					

связаны с более частым несоблюдением рекомендаций по физической активности (см. Таблицу 1).

Обсуждение

Данный мета-анализ является первым исследованием малоподвижного образа жизни и уровня физической активности, а также их предикторов у лиц, страдающих тяжелыми психическими заболеваниями на основании всех имеющихся в мире данных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты ведут в большей степени малоподвижный образ жизни в сравнении с группой контроля из основной популяции, сопоставимой по возрасту и полу. Данная категория лиц ведет малоподвижный образ жизни в среднем 476 минут ежедневно (или практически 8 часов) в часы бодрствования. Кроме того, лица с тяжелыми психическими заболеваниями значительно менее активны физически и посвящают средней или интенсивной физической нагрузке в среднем только 38,4 минуты ежедневно. Регрессионный мета-анализ выявил, что более высокий индекс массы тела ассоциируется с более низким уровнем умеренной и интенсивной физической нагрузки. Получающие терапию антидепрессантами, мужского пола, нетрудоустроенные, некурящие и холостые пациенты в большей степени склонны к низкому уровню умеренной и интенсивной физической активности.

К тому же, наше исследование выявило, что примерно половина пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями не соблюдают рекомендации по времени умеренной физической активности (как минимум 150 минут в неделю), и шанс несоблюдения данных рекомендаций на 50% выше у данных пациентов в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Несоблюдение рекомендаций по физической активности ассоциировано с большей длительностью заболевания, более низким уровнем образования и лечением антипсихотиками. В целом, несоблюдение рекомендаций по физической активности оценивается примерно в 30% в популяции в мире[34]. Более того, для общей популяции было выявлено, что уменьшение на 10% игнорирования рекомендаций по физической активности может предотвратить преждевременную смертность в 533,000 случаев ежегодно[35]. Таким образом, уменьшение малоподвижного образа жизни и увеличение уровней физической активности у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями должно стать глобальной приоритетной задачей. Наше исследование поддерживает сложившийся в последнее время подход в расширении мероприятий как на индивидуальном, так и на общественном уровне для снижения смертности пациентов с тяжелыми психическими расстройствами[36,37].

Были выявлены значительные географические различия. Лица с тяжелыми психическими расстройствами в Европе имели тенденцию к более высокому уровню умеренной и интенсивной физической активности. Можно предположить, что это связано с тем, что во многих центрах охраны психического здоровья в Европе, в противоположность любой другой точке мира[38-40], физическая активность является частью мультидисциплинарного подхода к лечению данной категории пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями[41]. Эти выводы подтверждают то, что, несмотря на возрастающий интерес к физической активности в лечении людей, во многих частях мира потенциальная польза интегрирования физической активности в качестве обязательного компонента стандартного лечения до сих пор полностью не учтена.

Более высокие уровни средней и высокой физической активности у стационарных пациентов отображают возрастающую заинтересованность во включении аэробной нагрузки как обязательного компонента лечения в психиатрических центрах[42], особенно когда лечение проводится

работниками специализированных медицинских центров[43,44]. В регионах с ограниченными ресурсами, где обращение к подобным специалистам недоступно, необходима подготовка существующих кадров для организации поддержки пациентов с целью уменьшения малоподвижного образа жизни и вовлечения в более активный образ жизни[45-48]. В контексте некоторой ограниченности ресурсов, в особенности у амбулаторных пациентов и членов общин, наиболее приемлемой стратегией может стать разработка пошагового алгоритма для самоорганизации пациентов. Затем, если пациентам не удается выполнять рекомендации по физической активности, они могут получить неспециализированную помощь в этом вопросе (например, с помощью медсестёр). Пациенты должны быть направлены к специалисту (например, врачу ЛФК или психотерапевту) только в том случае, если не достигнуто значительного увеличения уровней физической активности на предыдущих этапах.

Результаты нашего исследования показали, что более высокий индекс массы тела, худшее состояния сердечно-легочной системы и лечение антипсихотиками или антидепрессантами могут являться препятствиями для физической активности. Взаимосвязь между антидепрессантами или антипсихотиками и недостатком физической активности может быть обусловлена седацией – побочным эффектом этих препаратов. С другой стороны, психофармакотерапия может быть своего рода косвенной мерой тяжести заболевания. В связи с ограниченностью данных, не была оценена роль отдельных психиатрических симптомов и тяжести расстройства в малоподвижном образе жизни и уровне физической активности.

Наше исследование также показало, что должны быть учтены социодемографические факторы. Холостые, безработные, с низким уровнем образования, мужского пола пациенты менее активны физически. Требуются новые программы, касающиеся амбулаторных и живущих в общинах пациентов, в связи с выявленными фактами о большей физической активности госпитализированных пациентов.

В нашем исследовании пациенты с шизофренией были наименее физически активны. В то время как пациенты с биполярным расстройством были более активны физически, также они входили и в подгруппу с наиболее частой малоподвижностью, что говорит о том, что нужно принимать во внимание оба параметра – физической активности и малоподвижного образа жизни. У пациентов с тяжелыми психическими расстройствами малоподвижный образ жизни, связанный со снижением когнитивных способностей[49] и ухудшением метаболического профиля[50], необходимо оценивать независимо от уровня физической активности. Таким образом, мероприятия, направленные на уменьшение малоподвижного образа жизни должны быть важной задачей терапии. Прагматичные и выполнимые рекомендации могут включать в себя советы вставать и ходить в моменты рекламы по телевизору, или выходить на короткие (например, 5 или меньше минут) прогулки в течение дня, например, прогулки на короткие дистанции вместо использования автотранспорта[51].

Несмотря на то, что многие пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями являются безработными, те из них, кто продолжает работать и имеет окружение, ведущее малоподвижный образ жизни, например, офисные работники, должны работать за специальными столами (sit to stand desk), позволяющими эффективно бороться с малоподвижностью[52]. В дополнение к этому, существуют предварительные данные о том, что в общей популяции[53] более высокий уровень физической активности может увеличивать взаимосвязь между малоподвижным образом жизни и метаболическим риском[54], что говорит об острой необходимости увеличения физической активности в популяции.

Другим интересным выводом при проведении анализа подгрупп было то, что объективные методы измерения физической активности выявили более высокие показатели малоподвижного образа жизни и более низкие показатели высокой физической активности в сравнении с самоопросниками. В противоположность изучению основной популяции, данные результаты показывают, что лица с тяжелыми психическими заболеваниями могут недооценивать время малоподвижности и переоценивать уровень интенсивной физической активности. Сделан вывод о том, что расчеты, основанные на самоопросниках могут вести к неточным результатам оценки физической активности у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями[55], что наиболее выражено при когнитивных нарушениях, часто присутствующих при шизофрении и биполярном расстройстве[56], а также при большом депрессивном расстройстве[57]. Очевидно, что в клинической практике целесообразно включение более точных и клинически релевантных методов измерения для мониторирования и записи данных о физической активности[58].

Наконец, своего рода контринтуитивные выводы заключались в том, что выявлена взаимосвязь между более высокими уровнями умеренной или интенсивной физической активности и высокой распространенностью курения. Возможно, лица с тяжелыми психическими расстройствами, курящие в незначительных объемах, могут обнаруживать большую приверженность к физической активности, вероятно, в связи с положительными подкрепляющими эффектами. Однако, требуется больше исследований для анализа этих взаимосвязей.

Хотя результаты данного мета-анализа являются новаторскими, необходимо отметить некоторые ограничения. Во-первых, огромное количество исследований было основано на результатах самоопросников. Во-вторых, выявлена высокая гетерогенность, что ожидаемо в случае объединения данных многих наблюдательных исследований[25]. Однако, анализ подгрупп и регрессивный мета-анализ прояснил большую часть гетерогенности. В-третьих, было недостаточно данных о фармакотерапии, что исключало возможность проведения мета-анализа или регрессионного мета-анализа. В-четвертых, исследование является кросс-секционным, и на сегодняшний день отмечена нехватка лонгитудинальных исследований физической активности у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния конкретных антипсихотических, антидепрессивных и нормотимических препаратов на малоподвижный образ жизни и физическую активность. Тем не менее, даже с учетом этих ограничений, данный мета-анализ предоставляет важную информацию для клиницистов и исследователей.

В заключение следует отметить, что наше исследование показало большую подверженность малоподвижному образу жизни и значительно меньшую физическую активность пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями в сравнении с контрольной группой здоровых лиц, а также более редкое соблюдение ими рекомендаций по физической активности. Работа с данными корректируемым факторами риска преждевременной смертности с помощью внедрения основанных на данных доказательной медицины мероприятий по уменьшению малоподвижности и увеличению физической активности является международным приоритетом. Мы выявили ряд кооректируемых факторов, связанных с малоподвижным образом жизни и физической активностью в данной уязвимой популяции. Существует острая необходимость трансляции в рутинную практику основанных на доказательной медицине специальных методик уменьшения малоподвижного образа жизни и увеличения физической активности.

Конфликт интересов

Б. Стаббс и Ф. Гогран получают поддержку от Национального института исследований в области здравоохранения (NIHR), Сотрудничества в области лидерства в прикладных исследованиях в области здравоохранения и ухода Южного Лондона в больнице Королевского колледжа Национальная служба здравоохранения (NHS), Foundation Trust и Медицинского научно-исследовательского института Стэнли. Ф. Гофран также получает поддержку от NIHR в Южном Лондоне, Фонда Модсли NHS Foundation и Королевского колледжа в Лондоне. Данная статья представляет собой независимое исследование, и мнения, выраженные в авторов, не обязательно совпадают с мнением НГС, НИЗ или Департамента Здоровья.

Библиография

1. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry 2011;10:52-77.
2. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2015;14:339-47.
3. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. World Psychiatry 2016;15:166-74.
4. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMAPsychiatry 2015;72:334-41.
5. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry 2017;16:163-80.
6. Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. BMJ 2013;347:f5577.
7. Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B et al. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2016;46:2869-81.
8. Vancampfort D, Correll CU, ProbstMet al. A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. J Affect Disord 2013;145:285-91.
9. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand2012;125:352-62.
10. Vancampfort D, Stubbs B, Sienaert P et al. What are the factors that influence physical activity participation in individuals with depression? A review of physical activity correlates from 59 studies. Psychiatr Danub 2015;27:210.
11. Speyer H, Nørgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. World Psychiatry 2016;15:155-65.
12. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162: 123-32.
13. Ward MC, White DT, Druss BG. A meta-review of lifestyle interventions for cardiovascular risk factors in the general medical population: lessons for individuals with serious mental illness. J Clin Psychiatry 2015;76:e477-86.
14. Rosenbaum S, Tiedemann A, Sherrington C et al. Physical activity interventions for people with mental illness: a systematic review and metaanalysis. J Clin Psychiatry 2014;75:964-74.
15. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. J Psychiatr Res2016;77:42-51.
16. Firth J, Cotter J, Elliott R et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. PsycholMed 2015;45:1343-61.
17. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. Schizophr Bull 2017;43:546-56.
18. Melo MCA, Daher EDF, Albuquerque SGC et al. Exercise in bipolar patients: a systematic review. J Affect Disord 2016;198:32-8.
19. Biddle S. Physical activity and mental health: evidence is growing. World Psychiatry 2016;15:176-7.
20. Vancampfort D, Rosenbaum S, Probst M et al. Top 10 research questions to promote physical activity in bipolar disorders: a consensus statement from the International Organization of Physical Therapists in Mental Health. J Affect Disord 2016;195:82-7.
21. Stubbs B, Williams J, Gaughran F et al. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2016;171:103-9.
22. Vancampfort D, Firth J, Schuch F et al. Physical activity and sedentary behavior in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2016;201:145-52.
23. Schuch F, Vancampfort D, Firth J et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2017;210:139-50.
24. Stubbs B, Firth J, Berry A et al. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. Schizophr Res 2016;176:431-40.
25. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000;283:2008-12.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.
27. Craig C, Marshall A, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1381-95.
28. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Publ Health Rep 1985;100:126.
29. Cart LRSM. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". Appl Physiol Nutr Metab 2012; 37:540.
30. Vancampfort D, De Hert M, Skjerven LH et al. International Organization of Physical Therapy in Mental Health consensus on physical activity within multidisciplinary rehabilitation programmes for minimising cardio-metabolic risk in patients with schizophrenia. Disabil Rehabil 2012;34:1-12.
31. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
32. Egger M, Davey SG, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-34.
33. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. Biometrics 1994;50:1088-101.
34. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. Lancet 2012;380:247-57.
35. Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380:219-29.
36. Liu NH, Daumit GL, Dua Tet al. Excessmortality in persons with severemental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas.World Psychiatry 2017;16:30-40.
37. Saxena S, Maj M. Physical health of people with severe mental disorders: leave no one behind. World Psychiatry 2017;16:1-2.
38. Pratt SI, Jerome GJ, Schneider KL et al. Increasing US health plan coverage for exercise programming in community mental health settings for people with serious mental illness: a position statement from the Society of Behavior Medicine and the American College of Sports Medicine. TranslBehav Med 2016;6:478-81.
39. Lederman O, Grainger K, Stanton R et al. Consensus statement on the role of accredited exercise physiologists within the treatment of mental disorders: a guide for mental health professionals. Australasian Psychiatry 2016;24:347-51.
40. Vancampfort D, Stubbs B, De Hert M et al. A systematic review of physical activity policy recommendations and interventions for people with mental health problems in Sub-Saharan African countries. Pan African Med J 2017;26:104.

41. Probst M. The International Organization of Physical Therapists working in Mental Health (IOPTMH). Ment Health Phys Act 2012;5:20-1.
42. Soundy A, Roskell C, Stubbs B et al. Investigating the benefits of sport participation for individuals with schizophrenia: a systematic review. Psychiatr Danub 2015;27:2-13.
43. Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch FB et al. Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry 2016;39:15-23.
44. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: a meta-analysis andmeta regression. J Affect Disord 2016;190:457-66.
45. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F et al. Physical activity levels and psychosis: a mediation analysis of factors influencing physical activity target achievement among 204 186 people across 46 low-and middle-income countries. Schizophr Bull 2016;433:536-45.
46. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch F et al. Physical activity and depression: a large cross-sectional, population-based study across 36 low- and middleincome countries. Acta Psychiatr Scand 2016;134:546-56.
47. Stubbs B, Koyanagi A, Veronese N et al. Physical multimorbidity and psychosis: comprehensive cross sectional analysis including 242,952 people across 48 low- and middle-income countries. BMC Med 2016;14:189.
48. Vancampfort D, Koyanagi A, Ward PB et al. Chronic physical conditions, multimorbidity and physical activity across 46 low- and middle-income countries. Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14:6
49. Stubbs B, Ku P-W, Chung M-S et al. Relationship between objectively measured sedentary behavior and cognitive performance in patients with schizophrenia vs controls. Schizophr Bull 2017:43:566-74.
50. Vancampfort D, Sienaert P, Wyckaert S et al. Sitting time, physical fitness impairments and metabolic abnormalities in people with bipolar disorder: an exploratory study. Psychiatry Res 2016;242:7-12.
51. Vancampfort D, Stubbs B, Ward P et al. Integrating physical activity as medicine in the care of people with severe mental illness. Aust N Z J Psychiatry2015;49:681-2.
52. Alkhajah TA, Reeves MM, Eakin EG et al. Sit-stand workstations: a pilot intervention to reduce office sitting time. Am J Prev Med 2012;43: 298-303.
53. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet 2016;388:1302-10.
54. Stubbs B, Chen L-J, Chung M-S et al. Physical activity ameliorates the association between sedentary behavior and cardiometabolic risk among inpatients with schizophrenia: a comparison versus controls using accelerometry. Compr Psychiatry 2017;74:144-50.
55. Soundy A, Roskell C, Stubbs B et al. Selection, use and psychometric properties of physical activity measures to assess individuals with severe mental illness: a narrative synthesis. Arch Psychiatr Nurs 2014;28:135-51.
56. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2006;67(Suppl. 9):3-8.
57. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. Can J Psychiatry 2014;59:649-54.
58. Rosenbaum S, Ward PB. The Simple Physical Activity Questionnaire. Lancet Psychiatry 2016;3:e1.

Скрининг депрессии: глобальный контекст психического здоровья

Депрессия занимает ведущее место в Глобальном Бремени Заболеваний (Global Burden of Disease). Значение депрессии в общественном здравоохранении усугубляется ее последствиями, включающими влияние депрессии матери на развитие ребенка, повышением риска деменции, суицидов и преждевременной смерти от сопутствующих соматических заболеваний. Руководство Программы действий по заполнению пробелов в области охраны психического здоровья (mhGAP) Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) предписывает терапию антидепрессантами или краткосрочные формы психотерапии для лечения депрессий средней и тяжелой степени, и в настоящее время увеличивается доказательная база в отношении того, как эти вмешательства могут осуществляться в условиях первичного звена медицинской помощи медиками не-психиатрами при недостатке ресурсов.

Несмотря на имеющиеся доказательства экономической целесообразности терапии депрессии, огромное большинство людей, страдающих от данного расстройства – до 90% в Индии и Китае – не получают лечения. Основным барьером для получения лечения является низкая выявляемость болезни на уровне первичной медицинской помощи. На сегодняшний день практически все меры по улучшению выявления сфокусированы на подготовки врачей общей практики, что и предлагается делать в руководстве mhGAP. Тем не менее, данных в поддержку такой подготовки недостаточно. В раннем Коллаборационном исследовании ВОЗ, посвященном обучению работников первичного звена медицинской помощи в четырех странах (Колумбии, Индии, Судане и Филиппинах) методам выявления психических заболеваний, выявление увеличилось незначительно: с 2,4% до2,6 %. В кенийском исследовании уровень выявления не различался между группой, прошедшей обучение, и контрольной. В кластерном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Малави, хотя и была значительная разница между медицинским персоналом, прошедшим пятидневную подготовку по выявлению психических болезней, и контрольной группой, обученные медики не смогли выявить 90 % пациентов с депрессией. Таким образом, обучение оказывало незаметный или, в лучшем случае, скромный эффект на уровень выявляемости депрессии.

В этом контексте скрининг следует рассматривать как экономически эффективную вспомогательную стратегию для улучшения выявления депрессии в условиях рутинной медицинской помощи и снижения глобального бремени заболеваний с помощью доказанных методов. Многие исследования, проводившиеся и странах с низким и средним уровнем дохода, а также исследования в США, такие как IMPACT и PROSPECT, показали, что волонтеры (lay workers) и вспомогательный медперсонал (например, медсестры или социальные работники) могут быть обучены эффективному проведению скрининга депрессии и других основных психических расстройств с использованием небольших опросников удобного формата.

Важно подчеркнуть то, что использование таких опросников соответствует таким критериям для скрининговых тестов как, например, валидность теста, выполнимость при низких затратах и экономическая эффективность последующих мероприятий. К тому же скрининг, оценивающий симптомы, не требует постановки сложных диагнозов, и эти же системы оценки могут быть использованы для мониторинга прогресса лечения, как это делается в английской национальной программе “Улучшение доступа к психологической помощи”. Основываясь на этом опыте и последних рекомендациях Профилактической службы США, мы предлагаем шаги по внедрению скрининга на депрессию в стандарт медицинской помощи.

Первый вопрос, который нужно решить, состоит в том какими критериями следует пользоваться при скрининге депрессии. Опыт говорит, что короткие опросники, наподобие Анкеты здоровья пациента (PHQ-9), которая широко используется в разных странах мира, и на заполнение которой требуется несколько минут, дает диагностический результат и помогает оценить реакцию на лечение. Правда, нюанс состоит в том, что может потребоваться дополнительный скрининг на тревожность с помощью критериев Генерализованного тревожного расстройства 7 (GAD-7).

Второй вопрос – это способ проведения скрининга. Опросники могут заполняться пациентом самостоятельно или при помощи медицинского работника, или же, учитывая развитие цифровых технологий, могут заполняться и передаваться с помощью электронных устройств для удаленного мониторинга. Экономически эффективным может быть пошаговый подход, при котором сначала используется двухэлементная версия PHQ для всех, и, если получен хотя бы один положительный ответ, тогда используется версия с семью элементами.

Третий вопрос – кому проводить скрининг. Учитывая большую распространенность депрессии и других основных психических расстройств у пациентов, обращающихся за первичной помощью, можно предложить проводить скрининг всем взрослым людям, приходящим к врачу. Однако это может быть нецелесообразно в условиях недостатка ресурсов, когда возможное количество пациентов может значительно превысить возможности лечебного вмешательства. Это затруднение можно устранить, изменив опросник так, чтобы он выявлял только наиболее серьезные случаи. Альтернативный подход заключается в том, чтобы проводить скрининг в группах высокого риска, таких как мамы новорожденных детей, люди с хроническими заболеваниями, люди с расстройствами сна, медицински необъяснимыми соматическими жалобами или тяжелыми факторами социального стресса.

Четвертый вопрос – когда следует проводить скрининг. Поскольку депрессия часто является рекуррентным состоянием, рекомендуется ежегодный скрининг, в особенности, в тех случаях, когда людям ранее уже ставился диагноз.

Итак, теперь, когда у нас есть представление о том, как эффективно и экономически оправданно лечить пациентов с депрессией, используя доступные ресурсы, пришло время решить проблему низкого выявления депрессии с помощью регулярного скрининга. Рекомендации по улучшению выявления нужно сопровождать результатами исследований, касающихся упомянутых выше вопросов, связанных с внедрением скрининга в практику, таких как способ оценки, частота проведения скрининга, методология проведения и целевые группы.

Регулярный скрининг депрессии посетителей медицинских учреждений первичного звена – это жизненно важная веха на пути к уменьшению большого пробела в лечении и

сбору большего количества достоверных данных об экономически эффективном лечении этого распространенного психического расстройства.

Charles F. Reynolds 3rd[1], Vikram Patel[2]

[1]University of Pittsburgh School of Medicine and Graduate School of Public Health,Pittsburgh, PA, USA; [2]Department of Global Health and Social Medicine, HarvardMedical School, Boston, MA, USA; Center for Chronic Conditions and Injuries, Public Health Foundation of India, New Delhi, India

Перевод: Д. С. Филиппов (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):316-317)

Библиография

1. Patel V, Weobong B, Nadkarni A et al. Trials 2014;15:101.
2. Harding TW, Busnello ED, Climent CE et al. Am J Psychiatry 1983;140:1481-5
3. Jenkins R, Othieno C, Okeyo S et al. Int J Ment Health Syst 2013;7:25.
4. Kauye F, Jenkins R, Rahman A. Psychol Med 2014;44:657-66.
5. Unutzer J, Katon W, Callahan CM et al. JAMA 2002;288:2836-45.
6. Bruce Ml, Ten Have TR, Reynolds CF et al. JAMA 2004;291:1081-91.
7. Clark DM. Int Rev Psychiatry 2011;23:318-27.
8. US Preventive Services Task Force. Am Fam Physician 2016;94(4).
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. J Gen Intern Med 2001;16:606-13.
10. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB et al. Arch Intern Med 2006;166: 1092-7.

DOI:10.1002/wps.20459

Антидепрессанты и риск самоубийства при депрессии

В последние годы мы стали свидетелями непрекращающихся споров об использовании антидепрессантов. С одной стороны, лечение депрессии антидепрессантами приводит к снижению риска суицида на эпидемиологическом уровне[1]. Это согласуется с высоким популяционным риском возникновения суицидальных идей и попыток суицида у людей с расстройствами настроения, который оценивается в 51 % и 44 % соответственно[2], и с исследованиями истории депрессивных эпизодов при завершенных суицидах (приблизительно 60 %). С другой стороны, вероятное появление или увеличение риска самоубийства в начале лечения, по крайней мере среди молодых пациентов, побудило регулирующие органы опубликовать специальные предупреждения. Как следствие этих предупреждений, количество назначений антидепрессантов сократилось, в том числе среди взрослых пациентов, и стали поощряться исследования суицидального эффекта антидепрессантов. Возникла острая необходимость разобраться с сомнениями в пользе антидепрессантов при лечении пациентов, у которых уже есть или, возможно, могут возникнуть суицидальные идеи.

Спор начался в 2003 г., когда новый анализ данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) показал, что риск суицидальных идей или попыток самоубийства у молодых пациентов, принимающих антидепрессанты, удваивается по сравнению с теми, кто принимает плацебо (4% vs. 2%), вне зависимости от того, по какому показанию они были назначены (см. обзор Brent[3]). Позднее, метаанализ РКИ без ограничений по возрасту показал повышенный риск “суицидальности” при лечении антидепрессантами пациентов в возрасте моложе 25 лет. Отметим, что риск был обнаружен только у пациентов стационаров, получавших антидепрессанты не по показанию «депрессия», в то время как у пожилых пациентов с депрессией антидепрессанты снижали этот риск[4]. Существенный недостаток в том, что сообщения о попытках суицида берутся из РКИ, большинство которых не нацелены на изучение суицидальности. Как бы то ни было, предупреждения – вместе с тревожным освещением этой темы в СМИ – привели к тому, что врачи стали назначать меньше антидепрессантов даже в тех случаях, когда отсутствовала доступная альтернатива[5].

Использование антидепрессантов с целью предотвращения суицидального поведения подкреплено несколькими фактами. Во-первых, большинство фармакоэпидемиологических исследований, более репрезентативных, чем РКИ, демонстрируют положительный эффект антидепрессантов в отношении предотвращения самоубийств[1]. Во-вторых, хотя обсервационные исследования свидетельствуют, что риск появления суицидальных идей повышается у молодых людей, принимающих антидепрессанты, на самом деле риск снижается, если принять в расчет причину назначения[3]. В-третьих, вскрытия с токсикологическим выявлением антидепрессантов показывают, что самоубийства чаще совершают больные депрессией, не принимающие антидепрессанты[1].

Кроме того, есть возможность свести к минимуму суициды, связанные с лечением. Руководства американского FDA и британского Национального института здравоохранения и медицинской помощи рекомендуют внимательно наблюдать за лечением антидепрессантами суицидальных пациентов или пациентов младше 30 лет, с контрольным визитом через неделю после начала применения нового антидепрессанта. Интернет-ресурсы и приложения для смартфонов в ближайшем будущем позволят повысить качество наблюдения за пациентами из группы риска. С другой стороны, пациенты с депрессией часто непоследовательны в лечении, что привело некоторых авторов к сомнениям в наличии у антидепрессантов какого-либо влияния, позитивного или негативного, на частоту суицидов в целом на уровне популяции6.

Этот неоднозначный контекст также влияет на изучение темы, но только в нескольких обсервационных исследованиях рассматриваются предикторы возникновения суицидального поведения de novo у пациентов с депрессией, начинающих принимать антидепрессант[5,7]. Вообще говоря, суицидальные идеи, вызванные лечением, редки у взрослых и имеют тенденцию к прогрессивному ослаблению в первые 4-6 недель лечения. Лучшими предикторами возникновения суицидальных идей и попыток суицида являются отсутствие ответа на лечение, попытки суицида в прошлом, злоупотребление психоактивными веществами. Стоит отметить, что начало лечения с высоких (выше рекомендуемых) доз антидепрессантов, вероятно, повышает риск суицидальных идей или попыток суицида[5].

Суицидальные попытки в начале лечения антидепрессантами могут быть также связаны с недиагностированным биполярным расстройством, о наличии которого можно судить по раннему началу депрессии и атипичным депрессивным эпизодам. Более того, фактор возраста в суицидальных идеях и попытках, вероятно, связан с тем, что в юности чаще встречается связь употребления психоактивных веществ и импульсивной агрессии с депрессией.

Все это подводит к необходимости изменения парадигмы лечения суицидальных пациентов. Клинический ответ на лечение антидепрессантами хуже у пациентов с суицидальными идеями или суицидальными попытками в анамнезе, вне зависимости от сопутствующих факторов или типа антидепрессанта[7]. Те, кто больше всех нуждаются в

эффективном лечении, хуже реагируют на лечение. Дальнейшее развитие РКИ, нацеленных на депрессивных пациентов с суицидальным риском, поможет определить стратегию краткосрочного лечения таких пациентов.

Некоторые возможные виды лечения суицидальных пациентов заслуживают более основательного изучения: во-первых, комбинация лития или антипсихотиков с антидепрессантами; во-вторых, почти мгновенный и радикальный антисуицидальный эффект низких доз кетамина. Этот эффект в особенности интересен и может быть объяснен воздействием на глутаматергическую нейротрансмиссию в передней поясной коре[5]. Растет объем данных о роли социальной, психологической и физической боли при суицидальном поведении. Система мю-опиоидных рецепторов вовлечена не только в переживание физической боли, но и в боль социальной отверженности, и является подходящей целью при профилактике самоубийств. Четырехнедельное исследование пациентов с суицидальными идеями показало, что сверхмалая доза бупренорфина сублингвально ослабляет эти идеи эффективнее плацебо[8].

Необходимо призвать к осторожности в связи с актуальным риском того, что пациенты психиатров могут воспользоваться возможностью эвтаназии. Легальная эвтаназия не должна стать проявлением лечебного нигилизма[9]. При наличии психического расстройства использование доказанных методов лечения и доступных антисуицидальных стратегий обязательно с этической точки зрения.

Philppe Courtet[1,2], Jorge Lopez-Castroman[2,3]

1Department of Emergency Psychiatry and Acute Care, Montpellier University Hospital, Hopital Lapeyronie, Montpellier, France; 2INSERM Unit 1061, University of Montpellier, Montpellier, France; 3Nimes University Hospital, Nimes, France

Перевод: Д. С. Филиппов (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. С.С. Потанин (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):317-318)

Библиография

1 Isacsson G, Rich C. Eur Psychiatr Rev 2008;1:24-6
2 Nock MK, Hwang I, Sampson NA et al. Mol Psychiatry 2010;15:868-76
3 Brent DA. Psychiatr Clin North Am 2016;39:503-12.
4 Stone M, Laughren T, Jones ML et al. BMJ 2009;339:b2880.
5 Courtet P, Nobile B, Lopez-Castroman J. In: Kumar U (ed). Handbook of suicidal behaviour. Bangalore: Springer Nature (in press).
6 Simon G. BMJ 2008;336:515-6.
7 Lopez-Castroman J, Jaussent I, Gorwood P et al. Depress Anxiety 2016;33:483-94.
8 Yovell Y, Bar G, Mashiah M et al. Am J Psychiatry 2016;173:491-98.
9 Olie E, Courtet P. JAMA 2016;316:656-7.

DOI:10.1002/wps.20460

Клиническое значение качественно различных подтипов депрессии

Депрессия – это гетерогенное заболевание с широкой вариативностью симптомов, поведения, степени тяжести, особенностей начала и течения этого расстройства. Учитывая его вариативный характер, можно предположить, что подтипы депрессии различаются по этиологическим и патогенетическим параметрам. Несмотря на наличие обнадеживающих результатов исследований, включая генетические и эпигенетические, исследования экспрессии генов, сочетания биомаркеров в крови, нейрокогнитивные и нейровизуализационные исследования, в клинической практике биомаркеры-кандидаты для диагностики депрессии попрежнему не используются. Более того, этиологические и патогенетические факторы подтипов депрессии изучаются редко.

Клинически подтипы депрессии в определенной степени качественно разнятся, что является важным для прогноза и оценки вероятного результата лечения. Различные подтипы депрессии дифференцируются по полярности (униполярная vs. биполярная), симптоматике (меланхолическая, атипичная, психотическая или тревожная), времени возникновения (связь с определенными событиями, временем года или возрастом), рекуррентности и степени тяжести[1]. Эти диагностические спецификаторы и подтипы могут в определённой степени учитываться при выборе терапии.

Очевидно, что различие между униполярной и биполярной депрессией, характеризуемой пониженной психомоторной активностью[2], предполагает разные виды лечения. Антидепрессанты используются как монотерапия первой линии при лечении униполярной депрессии[1], но не при лечении биполярной депрессии, т. к. они могут привести к инверсии аффекта или смешанным эпизодам, дестабилизировать настроение и повысить риск возникновения быстрых циклов. Кроме того, разделение депрессии на легкую, умеренную и тяжелую помогает оценить долговременный риск рецидива и суицида[3], а также определиться с выбором лечения (например, легкую депрессию не следует лечить антидепрессантами, если депрессивный эпизод не становится хроническим). Некоторые данные свидетельствуют в пользу того, что трициклические антидепрессанты (ТЦА) и электросудорожная терапия эффективнее при меланхолической депрессии, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) с психотерапией, и что ингибиторы моноаминооксидазы эффективнее при атипичной депрессии, хотя эти данные все еще остаются неподтвержденными. Психотическая депрессия часто требует лечения комбинацией антидепрессантов с антипсихотиками, а сезонная депрессия эффективно лечится световой терапией. Наконец, депрессия с ранним началом (18-30 лет) в сравнении с депрессией с поздним началом (31-70 лет) может чаще сопровождаться расстройствами личности и невротизмом, меньшим количеством стрессовых событий до начала депрессии, но при этом разницы в ответе на лечение в этих группах не обнаружено[4].

Помимо этих отчасти противоречивых клинических и терапевтических результатов, деление депрессии на подтипы необходимо изучить подробнее. Все еще остающаяся без внимания проблематика вышеуказанных исследований состоит в том, что патофизиология и психопатология депрессивных эпизодов могут изменяться в течение болезни из-за прогрессирующего характера униполярного расстройства, с повышением риска рекуррентности, увеличением длительности и степени тяжести эпизодов[5]. Следовательно, предлагается деление униполярной депрессии на стадии: продромальную стадию с субклиническими симптомами и подпороговыми изменениями настроения, прогрессирующими к депрессивному эпизоду, рекуррентной депрессии и терапевтической резистентности[6]. Впрочем, до сих пор нет четких доказательств того, что ответ на лечение ухудшается с числом эпизодов[6].

Менее изучен связанный с психопатологией подход к определению подтипов в соответствии с наличием основных признаков депрессии, т.е. симптомов, необходимых для

соответствия критериям DSM и МКБ. В соответствии с DSM-5 основными признаками депрессии являются подавленное настроение и ангедония. МКБ-10 добавляет третий основной признак, "уменьшение энергии и упадок сил". Эти основные признаки клинически определяются как центральные для депрессии и включены в состоящую из шести пунктов версию Шкалы оценки депрессии Гамильтона, наравне с чувством вины, тревожностью и психомоторной заторможенностью[7]. Эта клинически и психометрически валидная шкала не дает феноменологической характеристики указанных трех признаков. По этим признакам также можно идентифицировать три подтипа депрессии, отмеченные преимущественно подавленным настроением, ангедонией или уменьшением энергии/упадком сил соответственно.

Правда, такое возможное деление депрессии на подтипы редко изучается, отчасти из-за того что основные элементы депрессии не получили ясного определения. В Исследовательских диагностических критериях МКБ-10 говорится, что депрессивное настроение должно "быть такой силы, чтобы восприниматься человеком как ненормальное, сохраняться большую часть дня, почти каждый день, без связи с внешними обстоятельствами (не-реактивное), как минимум две недели". Эти слова частично повторены в самой МКБ-10: "Пониженное настроение, мало меняющееся день ото дня, не зависит от обстоятельств, может варьироваться в течение суток". В соответствии с DSM-5 депрессивное настроение должно длиться "большую часть дня, почти каждый день, по сообщениям самого человека (например, чувство грусти, пустоты, безнадежности) или по наблюдениям других людей". Ангедония тоже редко изучается, отчасти из-за того, что она недостаточно концептуализирована в рамках депрессии[8]. Симптомы ангедонии (например, сниженные интерес и активность) указывают на плохой прогноз лечения антидепрессантами и увеличение сроков наступления ремиссии[8]. То же самое касается психомоторных нарушений, которые могут иметь значение для прогноза, но четких определений психомоторных явлений по-прежнему не удается сформулировать[9].

В настоящее время мы разрабатываем и тестируем новую диагностическую систему оценки депрессии, сосредоточенную на феноменологии основных особенностей синдрома в соответствии с МКБ-10, DSM-5 (подавленное настроение, ангедония и уменьшение энергии) – "CORE Interview" (Основной опросник). Мы считаем, что повышенный акцент на феноменологии основных элементов улучшит валидность диагноза депрессии и поможет идентифицировать клинически значимые подтипы. Более конкретный диагноз поможет врачам определить пациентов, которым подойдет определенный тип лечения антидепрессантами и облегчит поиск генов и биомаркеров расстройств

Lars Vedel Kessing, Jens Drachmann Bukh
Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Перевод: Д. С. Филиппов (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. С.С. Потанин (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):318-319)

Библиография

1 Thase ME. J Clin Psychiatry 2013;74(Suppl. 2):3-8.
2 Faurholt-Jepsen M, Brage S, Vinberg M et al. J Affect Disord 2012;141:457-63.
3 Kessing LV. Br J Psychiatry 2004;184:153-6.
4 Bukh JD, Bock C, Vinberg M et al. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2011;7:140-7.
5 Kessing LV, Andersen PK. Acta Psychiatr Scand 2017;135:51-64.
6 Dodd S, Berk M, Kelin K et al. J Affect Disord 2013;150:344-9.
7 Bech P. World Psychiatry 2015;14:309-10.
8 Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA et al. Neurosci Biobehav Rev 2016;65:21-35.
9 Bennabi D, Vandel P, Papaxanthis C et al. Biomed Res Int 2013;158746.

DOI:10.1002/wps.20461

Кому лучше всего помогает литий и почему это важно?

Литий после более чем шести десятилетий использования в современной психиатрии по-прежнему остается одним из препаратов первой линии для предотвращения маниакальных и депрессивных рецидивов при биполярном расстройстве. В нескольких лонгитюдинальных исследованиях говорится о примерно одном и том же уровне ответа на лечение – 30 %, хотя на эту величину, вероятно, повлияло отсутствие комплаенса у некоторых пациентов[1]. Ответ на лечение некоторых людей, чье состояние стабилизировал литий, называют превосходным, полным или совершенным[2]. Эти пациенты не просто перестают испытывать проблемы с настроением, но возвращаются к той жизни, которую они вели до болезни.

Возникает вопрос о том, какое место эти пациенты занимают в современных диагностических классификациях. Robins и Guze предложили пять критериев для определения диагностически валидных расстройств в психиатрии, среди которых клиническое описание, лабораторные исследования (биологические маркеры), отграничение от других расстройств, сохранение диагноза при дальнейшем наблюдении и семейная история (наследственный характер заболевания)[3]. Пациенты с хорошим ответом на лечение литием, обладают определенными клиническими особенностями, соответствующими этим критериям и поэтому могут быть выделены в отдельную диагностическую категорию[4].

У таких пациентов отмечается стабильный, долговременный ответ на лечение литием[5], их заболевание носит типичный, рекуррентный эпизодический характер с относительно небольшим количеством сопутствующей патологий[6], а их родственники часто так же хорошо отвечают на лечение литием[7]. Эпизодический паттерн заболевания, который является одним из главных коррелятов хорошего ответа на литий, тоже обладает наследственным характером[8]. Кроме того, появляются данные о биомаркерах, которые позволяют отделить таких пациентов от тех, кто плохо отвечает на лечение литием – эти данные включают самые современные исследования нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток[9]. Таким образом, в сравнении с другими психиатрическими состояниями, биполярное расстройство, поддающееся лечению литием, выглядит как более узкое, гомогенное и сильнее зависящее от наследственности. В отделении этого фенотипа от других расстройств настроения есть клиническая и эвристическая ценность.

С клинической точки зрения, состояние многих пациентов, хорошо реагирующих на терапию литием, не стабилизируется при использовании других видов лечения; в тех случаях, когда они не могут продолжать лечение литием, например из-за плохой переносимости, часто бывает сложно найти эффективную замену[10]. Поиск клинических предикторов ответа на литий продолжается, но

уже есть несколько факторов, которые упоминаются в различных исследованиях. К ключевым моментам относятся рекуррентный эпизодический характер биполярного расстройства и наследственность, в особенности если родственники тоже хорошо реагировали на терапию литием[7]. Тем не менее, более точные клинические и биологические предикторы ответа на литий еще предстоит ввести в клиническую практику; поскольку появляется все больше вариантов для долговременного лечения биполярного расстройства, очень важно помочь врачам в выборе правильного лечения для каждого конкретного пациента.

Вместе с этим остается много открытых вопросов, заслуживающих дальнейшего изучения. В их числе проблема неопределенности срока ответа на лечение. С клинической точки зрения, одним людям становится лучше после нескольких дней, а другим требуется несколько месяцев, чтобы добиться стабилизации. Из этого иногда следует предположение о том, что состояние в первый год лечения не поможет спрогнозировать результат в долговременной перспективе. Надежные предикторы хорошего ответа на лечение помогут определиться с тем, как долго нужно пытаться продолжать терапию литием.

Выделение пациентов, хорошо отвечающих на литий, в отдельную форму биполярного расстройства повлияет на организацию медицинских услуг. Например, есть высокий риск того, что клинические программы, предполагающие только одну первичную консультацию или кратковременное наблюдение, могут пропустить таких пациентов. Более того, тенденция излишне частого назначения комбинаций лекарств может иметь плохие последствия, затушевывать клиническую картину и приводить к формированию невосприимчивости к лечению. Как результат, определенное количество пациентов, которые могли бы ответить на лечение, могут получать неоптимальное лечение, иногда даже, что парадоксально, в рамках специализированных программ.

С исследовательской точки зрения, ценно то исследование, которое посвящено лекарству, в полную силу действующему на часть пациентов, а не тем лекарствам, которые показывают частичный эффект почти у всех пациентов. Специфичность и качество ответа свидетельствуют о том, что фармакодинамический эффект лития может дать важные подсказки в том, что касается нейробиологии биполярного расстройства. В то же время, довольно сложно определить, какое из множества действий лития ответственно за профилактику возникновения эпизодов болезни. Предполагается некоторое количество механизмов, от изменений в электролитном балансе, мембранном транспорте, взаимодействии с различными элементами системы вторичных посредников, кальциевой сигнализации до хронобиологических изменений и нейропротекторных эффектов[4].

Клинические исследования пациентов, отвечающих на терапию литием, также ставят под вопрос некоторые концепции биполярного расстройства. Например, вопреки ныне популярной модели стадий болезни, ответ на лечение в этой группе не становится хуже из-за задержки с началом лечения или из-за длительности болезни[5]. Узкий фенотипический спектр пациентов (и их семей) противоречит представлению об общей коморбидности биполярного расстройства с многими другими психиатрическими расстройствами и их общей генетической основе.

В то же время, повышенный генетический риск и наследственная природа ответа на лечение делают эту группу многообещающей целью для молекулярных генетических исследований. Исследования начались с анализа связей и определения ответственных генов; затем исследования развернулись к полногеномному анализу связей. После воспроизведения результатов полногеномный анализ может привести к созданию таких прикладных клинических инструментов как оценка полигенного риска для подбора долговременного лечения.

Совсем недавно несколько исследований подтвердили специфичность ответа на литий в новой клеточной модели биполярного расстройства. У нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток людей с биполярным расстройством, была повышена возбудимость в сравнении с нейронами здоровых людей. Эта повышенная возбудимость снижалась после применения лития in vitro, но только в клетках людей, дававших клинический ответ на литий[9].

В последние 20 лет литий стал использоваться реже в долговременном лечении биполярного расстройства. Многие врачи считают, что это сложное в использовании лекарство. Но случаи очень хорошего ответа на литий напоминают о том, что есть группа пациентов, для которых литий не просто лучший, но, возможно, единственный вариант лечения. Во всяком случае, по одной этой причине они заслуживают особенного внимания с клинической и исследовательской точки зрения.

Martin Alda
Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Перевод: Д. С. Филиппов (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. С.С. Потанин (Москва)
(World Psychiatry 2017;16(3):319-320)

Библиография

1. Maj M, Pirozzi R, Magliano L et al. Am J Psychiatry 1998;155:30-5.
2. Grof P. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds). Lithium: 50 years of psychopharmacology: new perspectives in biomedical and clinical research. Cheshire: Weidner Publishing Group,1999:36-51.
3. Robins E, Guze SB. Am J Psychiatry 1970;126:983-7.
4. Alda M. Mol Psychiatry 2015;20:661-70.
5. Berghofer A, Alda M, Adli M et al. J Clin Psychiatry 2008;69:1860-8.
6. Alda M. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14 (Suppl. 2):S94-9.
7. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P et al. J Clin Psychiatry 2002;63:942-7.
8. Duffy A, Alda M, Kutcher S et al. J Clin Psychiatry 2002;63:1171-8.

DOI:10.1002/wps.20462

Когда тяжесть болезни и величина затрат на исследование не совпадают: не упускаем ли мы из виду расстройства пищевого поведения?

При определении размеров финансирования, предназначенного для психиатрических исследований, несколько важных факторов требуют рассмотрения, к числу которых относятся: научные перспективы исследования, текущий уровень экспериментальных данных, потребность общественного здравоохранения в исследовании, тяжесть заболевания, экономические потери от болезни, возможность проведения высокоэффективного научного исследования[1]. Расстройства пищевого поведения являются одними из самых злокачественных и сложных психиатрических расстройств, для которых истинная этиология остается неясной, но для их исследования всегда выделялось сравнительно мало средств.

Около 20 миллионов женщин и 10 миллионов мужчин в США попадают под диагностические критерии расстройства пищевого поведения по DSM-V (в т.ч. нервная анорексия, нервная булимия или компульсивное переедание) в некоторые периоды их жизни, многие из них не проходили лечения у специалиста. Риск заболеть в течение жизни оценивается от 0,9% для нервной анорексии до 3,5% для компульсивного переедания. И пока некоторые свидетельства указывают на постепенное увеличение частоты новых случаев, эмпирические исследования пытались понять, представляет ли это меняющуюся тенденцию заболеваемости или повышенный спрос на лечение.

Нервная анорексия ведет к самой высокой смертности среди психических заболеваний, имея 6-кратное увеличение этого показателя в сравнении с общей популяцией и общий коэффициент смертности на уровне 5-7%[2]. Даже в не летальных случаях, расстройства пищевого поведения имеют хроническое или рецидивирующее течение, что ведет к полиорганным поражениям, включая нарушения функции сердца, органические и функциональные повреждения мозга и болезни костей. В связи с этим, до 97% страдающих расстройствами пищевого поведения сообщают о значительных функциональных нарушениях, что сравнимо с аутизмом и шизофренией. Более того, часто встречается повышенная коморбидность с другими психическими расстройствами, наряду с 4-кратным увеличением встречаемости злоупотребления психоактивными веществами и 57-кратным увеличением встречаемости суицидальности в сравнении с общей популяцией.

Несмотря на серьезные последствия для здоровья от расстройств пищевого поведения, результаты лечения на данный момент являются незначительными. В случае нервной анорексии у взрослых, например, не появилось ни одного «золотого стандарта» психологической помощи или фармакологического лечения, признанного Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA). Для подростков ведущий эмпирически обоснованный метод лечения – семейно-ориентированная терапия – обычно ведет к длительным ремиссиям приблизительно в 35-40% случаев[4]. Результаты лечения нервной булимии являются схожими, с частотой ремиссий примерно в 40% случаев к концу лечения как у подростков5, так и у взрослых[6].

Затраты на лечение обременительны, так как стоимость адекватного лечения в сумме составляет около 119200$ на пациента и коэффициент эффективности дополнительных затрат равен 30180$ на спасённую жизнь в год[7]. Это существенно превышает затраты на лечение шизофрении и обсессивно-компульсивного расстройства на человека[8], но сравнимо с затратами на лечение депрессии[9].

Однако финансирование исследований расстройств пищевого поведения остается сравнительно небольшим. Последний финансовый отчет Национального института психического здоровья США показал, что среди всех психиатрических состояний финансирование исследований расстройств пищевого поведения в наибольшей степени не соответствовало тяжести бремени болезни, связанным с данными заболеваниями[1]. В 2015 году объем федеральной поддержки на исследования расстройств пищевого поведения был равен около 0,73$ на больного. Для сравнения, исследования аутизма были поддержаны суммой 58,65$ на больного, а исследования шизофрении – 86,97$ на больного.

Анализируя тенденции финансирования исследований расстройств пищевых поведений в других странах, подобные закономерности так же очевидны. В Австралии государственное финансирование этих исследований равнялось примерно 1,10 австралийским долларам на больного, что представляет разительный контраст с объемом финансирования исследований по аутизму (32,62 австралийских доллара на больного) и шизофрении (67,36 австралийских доллара на больного). Подобная ситуация с государственным финансированием расстройств пищевого поведения складывается и в Канаде и равняется примерно 2,41 канадских доллара на больного в сравнении с 462,14 канадскими долларами на одного больного с аутизмом и 103,31 канадских доллара на больного с шизофренией. В общем, эти данные свидетельствуют о мировой тенденции недостаточного финансирования исследований расстройств пищевого поведения.

Так как исследования в психиатрии движутся в сторону персонализированной медицины, предмет исследования сменил поведенческую направленность на патофизиологическую и нейробиологическую, что, как следствие, привело к увеличению стоимости исследований. Имея острую необходимость в улучшении результатов лечения расстройств пищевого поведения, вместе с повышенным риском для больных этими расстройствами и увеличенными затратами на лечение и уход, дефицит финансирования исследования в этой области является причиной для беспокойства.

Последние технологические достижения в нейровизуализации и генетическом картировании дают много трансляционных перспектив для разработки персонифицированного подхода к лечению, хотя первичные сведения, собранные из существующих исследований еще не привели к улучшению результатов лечения. Без переоценки объема финансовой поддержки для исследования расстройств пищевого поведения целенаправленные попытки вылечить самые смертельные психиатрические нарушения могут не осуществиться.

Stuart B. Murray[1], Eva Pila[2], Scott Griffiths[3], Daniel Le Grange[1]

[1]Department of Psychiatry and Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, CA, USA; [2]Department of Kinesiology and Physical Education, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [3]Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

Перевод: Шишорин Родион (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):321)

Библиография
1. Insel TR. The anatomy of NIMH funding. www.nimh.nih.gov.
2. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68: 724-31.
3. Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT et al. Arch Gen Psychiatry 2003;60: 179-83.
4. Le Grange D, Lock J, Accurso EC et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014;53:1162-7.
5. Le Grange D, Lock J, Agras WS et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2015;54:886-94.
6. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI et al. Am J Psychiatry 2014;171:109-16.
7. Crow SJ, Nyman JA. Int J Eat Disord 2004;35:155-60.
8. Striegel-Moore RH, Leslie D, Petrill SA et al. Int J Eat Disord 2000;27:381-9.
9. Mitchell JE, Myers T, Crosby R et al. Int J Eat Disord 2009;42:571-4.

DOI:10.1002/wps.20465

Люди, удовлетворяющие критериям сверхвысокого риска развития психоза, в обществе

В последние два десятилетия отмечается быстрый рост количества исследований людей со сверхвысоким риском развития психоза. Эти исследования дают новую значимую информацию о факторах, влияющих на манифестацию этого расстройства[1]. Однако большинство этих результатов были получены на людях, получавших помощь в психиатрических клиниках, специализирующихся на группах сверхвысокого риска. Так как они были выбраны посредством клинических рекомендаций после консультаций со специалистами, такие пациенты могут отличаться от людей, которые так же удовлетворяют критериям сверхвысокого риска, но не контактируют с такими службами[2]. На сегодняшний день, исследования в этой области не включали в себя последнюю группу, остающуюся в значительной степени неописанной.

Мы стремимся устранить эту проблему путем определения молодых людей из общей популяции (18-35 лет), которые удовлетворяют критериям сверхвысокого риска развития психоза. Мы оценили их потребность в лечении и искали ли они помощь, затем сравнили их демографические и психопатологические особенности с наблюдавшимися в специализированных клиниках лицами теми со сверхвысоким риском развития психоза.

Данные кросс-секционного исследования общей популяции (N=208) были получены на очных интервью с участниками в период с 2011 по 2013 года. Участники были набраны в лондонских районах Саутварк и Ламбет, используя два метода выборки, предоставившие 100 и 108 пациентов, соответственно. Одначасть участниковбыла включена в исследование из случайной выборки местных домовладельцев, определенных по почтовому адресу[3]. Контакт с другой частью участников был осуществлён через местных врачей общей практики, которые отправили приглашение на участие в исследовании. Критериями включения были условие, что испытуемому никогда не ставился диагноз психотического расстройства или не назначались антипсихотики. Лица из общей выборки, удовлетворяющие критериям состояния сверхвысокого риска были сравнены с лицами со сверхвысоким риском, которые наблюдались в специализированной клинике[4] в тот же период времени.

Психопатологические черты были оценены специально обученными исследователями с помощью шкал Комплексной оценки психических состояний с повышенным риском (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS))[5] и Опросник предрасположенности к шизофрении для взрослых (the Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A))[6]. Участники были классифицированы как имеющие сверхвысокий риск, если они удовлетворяли критериям опросника Оценки личности и кризисной ситуации (Personal Assessmentand Crisis Evaluation (PACE))5, либо опросника по оценке Когнитивных расстройств (Cognitive Disturbances(COGDIS))[7]. Уровень функционирования был оценен посредством Шкалы оценки социального и профессионального функционирования (the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS),) а потребность в уходе была оценена Короткой оценочной шкалой потребности в уходе Камбервелла (Camberwell Assessment of Need Short Appraisal Scale)[8]. Данные по обращению за помощью были собраны, используя вопросы из Национального исследования коморбидной патологии США (the US National Comorbidity Survey).

Вес вероятности обратной выборки был посчитан, сравнивая возраст, пол и национальность исследуемой выборки с данными переписи населения Саутварка и Ламбета от 2011 года. Соответственно, все полученные процентные доли были взвешены. Для измерения корреляций между возрастом, полом, национальностью, миграционным статусом, наличием детской травмы, регулярным использованием каннабиса и состоянием сверхвысокого риска была использована бинарная логистическая регрессия. Мультиномиальная логистическая регрессия использовалась для оценки отношений между потребностью в уходе и закономерностями обращения за помощью. Сравнения между клинической и внеклинической группами были проведены с использованием χ_2 и t-тестов. Анализы корректировалисьс поправкой на возраст, пол и национальность, где было необходимо. Наконец, величина p была скорректирована с поправкой на множественное тестирование с применением повышающей процедуры Хохберга.

Из 208 испытуемых 100 были мужчинами. Средний возраст был 27,0±4,9 лет. 18 участников (8,7%) соответствовали критериям сверхвысокого риска по PACE5, 16 (7,7%) соответствовали критериям основных симптомов[7], а 4 удовлетворяли обеим группам критериев, производя в совокупности 30 человек (14,4%; расчетная взвешенная распространенность: 12,6% 95% CI: 8,8-17,7), соответствующие критериям сверхвысокого риска. Те, кто соответствовали критериям сверхвысокого риска, с большей вероятностью указывали неудовлетворенную потребность в уходе, чем те, кто не соответствовал сверхвысокому риску (OR=12,85, 95% CI: 3,94-41,96). Они так же с большей вероятностью обращались за помощью как к профессионалам, так и к непрофессионалам (OR=5,28, 95% CI: 1,71-16,33) и к профессиональным организациям в особенности (OR=4,99, 95% CI: 1,39-17,87). Примерно половина тех, кто соответствовал критериям сверхвысокого риска обращались за помощью по поводу психологических или эмоциональных проблем за последние 12 месяцев, чаще всего к медицинским работникам (врачам общей практики, консультантам или психологам). Лишь 35% лиц из группы со сверхвысоким риском считали, что не нуждаются в профессиональной помощи.

Обследованные со сверхвысоким риском, набранные в лондонских районах,были схожи с наблюдавшимися в специализированных учреждениях по возрасту, полу, национальности, трудовому статусу, длительности обучения, случаям детской травмы и текущему использованию каннабиса, но с большей вероятностью являлись мигрантами первого поколения (40% и 11%, соответственно, χ_2=7,44, p=0,036). У них были менее тяжелые положительные симптомы (z=-4,21, p<0.001, r=0,515), негативные симптомы (z=-2,63, p=0,017, r=0,321) и общие психопатологические (индекс депрессии/тревожности) (z=-2,74, p=0,019, r=0,334), а также более высокий уровень социального и профессионального функционирования (средние значения по SOFAS: 70,47±12,39 и 60,9±11,11, соответственно; t=-3,34, p=0,001, r=0,212). Однако уровень функционирования у них был ниже, чем у лиц, не относящихся к группе сверхвысокого риска (среднее значение по SOFAS: 80,79±9,71; t=4,45, p<0,001, r=0,277).

Эти данные говорят о том, что может быть существенное число молодых людей в общей популяции, соответствующих критериям сверхвысокого риска развития психоза, которые ещё не осматривались в специализированных учреждениях ранней диагностики, даже когда они сравнительно хорошо развиты[4]. Оказалось, что у данных лиц в меньшей степени проявляются тяжелые симптомы и нарушения функционирования, чем у лиц, наблюдающихся в специализированных учреждениях, в соответствии с точкой зрения, что риск развития психоза у лиц со сверхвысоким риском зависит от того, как они были отобраны[9]. Тем не менее, обследованные из общества со сверхвысоким риском не были такими уж «необращающимися за помощью», как иногда предполагалось; половина из них на момент исследования уже обращалась за помощью, пусть даже и не в специализированные учреждения.

Группы ранней клинической диагностики, возможно, нуждаются в дальнейшем расширении их работы в обществе, чтобы лица со сверхвысоким риском развития психоза имели лучший доступ к специализированным психиатрическим услугам. Это может так же увеличить представленность этой группы пациентов в исследованиях состояний сверхвысокого риска.

John G. Mills, Paolo Fusar-Poli, Craig Morgan, Matilda Azis,Philip McGuire

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

Перевод: Шишорин Родион (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):322-323)

Библиография

1. Fusar-PoliP, BorgwardtS, BechdolfAetal. JAMA Psychiatry 2013;70:107-20.
2. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. Schizophr Bull 2016;42:732-43.
3. Hatch SL, Frissa S, Verdecchia Met al. BMC Publ Health 2011;11:861.
4. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Eur Psychiatry 2013;28:315-26.
5. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:964-71.
6. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S et al. Schizophrenia Proneness Instrument, Adult Version (SPI-A). Rome: Fioriti, 2007.
7. Schultze-Lutter F, Klosterk€otter J, Picker H et al. Clin Neuropsychiatry 2007;4:11-22.
8. Slade M, Thornicroft G, Loftus L et al. CAN: Camberwell Assessment of Need. London: Gaskell, 1999.
9. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. World Psychiatry 2015;14:322-32.

DOI:10.1002/wps.20463

Употребление ката и частота психотических симптомов в общей популяции мужчин Юго-Западной Эфиопии: свидетельства за активизацию травматическим опытом

Дерево Кат – местное растение Восточной Африки и Аравийского полуострова. Их листья содержат амфетамино-подобные алкалоиды (катинон, катин, норэфедрин) и потребляются посредством пережевывания для стимулирующего и эйфоризирующего эффектов[1]. Употребление ката меняется в зависимости от сезона: в период засухи его доступность ограничена и цены завышены, а в период дождей наоборот. Чрезмерное потребление этого вещества связано с развитием зависимости и кат-индуцированного психоза[2].

В совместной работе с the Gilgel Gibe Field Research Center of Jimma University в Юго-Западной Эфиопии мы изучали употребление ката и кат-индуцированные психотические симптомы у 1100 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 28,4±6,6 лет), случайно выбранных из центрального регистра населения.

Обученные эксперты опрашивали участников в два последовательных промежутка времени: во время периода засухи (T1; N=853) и в период дождей (T2; N=695). Они получали данные о потреблении ката в течение последних 7 дней, используя метод ретроспективной оценочной шкалы (Timeline Followback Method Assessment). Психотические симптомы, испытанные за последние 6 месяцев оценивались по 4 показателям из Структурированного международного диагностического опросника (Composite International Diagnostic Interview (CIDI)), выбранных на основании предыдущих исследований[3]. Кат-индуцированные психотические симптомы определялись как присутствующие в течение или до 6 часов после потребления и оценивались дополнительными вопросами3. Возможный травматический опыт (например, насилие или жизнеугрожающее повреждение) в период до T1 или после T1 исследовался с применением адаптированной версии Анкеты жизненных событий для DSM-5 (the Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5))[4]. Случаи опыта четырёх травм фиксировалось отсечкой медианы. Были собраны пробы мочи для определения алкалоидов ката путем иммуноферментного анализа на амфетамины.

Об потребление ката за прошедшие 7 дней сообщили 599 человек (70,2%) за период T1 и 565 человек (81,3%) за период T2. Обобщенная распространенность кат-индуцированных психотических симптомов за 6 месяцев была 7,9% в T1 и 12,8% в T2.

В момент T2 нами были обнаружены 225 лиц с положительным иммуноферментным тестом. Частота кат-индуцированных психотических симптомов была 26,6%среди тех, у кого были 4 и больше случаев травматического опыта (N=124) и 14,0% среди тех, у кого было менее 4 случаев такого опыта (N=121) (p=0,015). Эти результаты не могут быть объяснены повышенным потреблением ката среди

группы с большим травматическим опытом (p>0,081 для всех показателей потребления за последние 7 дней среди людей с высокой и низкой травматической нагрузкой).

Мы так же отметили, что недавнее травматическое воздействие ассоциировалась с более частым наличием кат-индуцированных психотических симптомов у лиц с меньшим травматическим опытом за период до T1 (с недавней травмой: 28%; без недавней травмы: 12% p=0,009). Среди лиц с большим травматическим опытом за этот же период дополнительная психическая травма не вызывала эффекта (с недавней травмой: 25%; без недавней травмы: 26%; p=0,933).

Наши данные предполагают, что в общей популяции мужчин африканской страны травматический опыт может сенсибилизировать эффекты психомиметических веществ. Это соответствует концепции поведенческой сенсибилизации, согласно которой повторное употребления амфетамина или воздействие стресса могут вызвать активацию дофаминергических нейронов и, как следствие, более сильное высвобождение дофамина в ответ на последующий стресс или амфетамин, который облегчает развитие психотических симптомов[5-7].

Kristina Adorjan[1-3], Michael Odenwald[4,5], Marina Widmann[4,5], Markos Tesfaye[6], Fasil Tessema[6], Stefan Toennes[7], Sultan Suleman[6], Sergi Papiol[1], Matiwos Soboka[6], Zeleke Mekonnen[6], Brigitte Rockstroh[4,5], Marcella Rietschel[8], Oliver Pogarell[2], Ezra Susser[9,10], Thomas G. Schulze[1]

[1]Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics, Medical Center of University of Munich, Munich, Germany; [2]Department of Psychotherapy, Medical Center of University of Munich, Munich, Germany; [3]Center for International Health,University of Munich, Munich, Germany; [4]University of Konstanz, Konstanz, Germany; 5vivo international e.V., Germany; [6]Jimma University, Jimma, Ethiopia; [7]Goethe University, Frankfurt am Main, Germany; [8]Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; [9]Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; 10New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

Авторы выражают свою благодарность поддержке, оказываемой the Dr. Lisa Oehler Foundation, Kassel, Germany. Первые два автора, как и два последних, сделали равный вклад в эту работу.

Перевод: Шишорин Родион (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Егор (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):323)

Библиография

1. Kalix P. Pharm World Sci 1996;18:69-73.
2. Odenwald M. Sucht 2007;53:9-22.
3. Widmann M, Warsame AH, Mikulica J et al. Front Publ Health 2014;30:71.
4. Weathers FW, Blake DD, Schnurr PP et al. The Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5). www.ptsd.va.gov.
5. RobinsonMJ, Anselme P, Suchomel K et al. Behav Neurosci 2015;129:502-11.
6. Howes OD, Kapur S. Schizophr Bull 2009;35:549-62.
7. Morgan C, Gayer-Anderson C. World Psychiatry 2016;15:93-102.

DOI:10.1002/wps.20470

Малярия и психическое расстройство: популяционное исследование в эндемичном районе по малярии в Кении

Малярия – гемоконтактное заболевание, вызываемое плазмодиями через укусы комаров – является до сих пор ключевым фактором заболеваемости и смертности в регионах Африки к югу от Сахары. Однако, насколько нам известно, ранее не было проведено эпидемиологических или клинических исследований взаимоотношений этой болезни и психических расстройств[1].

Возможные связи между малярией и психическими расстройствами имеют сложную закономерность. Малярия, как инвалидизирующее соматическое заболевание, может провоцировать депрессию, в то время как депрессия может способствовать малярии путем влияния на иммунитет и изменяя поведение. Депрессия может препятствовать лечению и выздоровлению от малярии, и наоборот. Известно, что африканские клиницисты часто неправильно диагностируют жалобы на усталость и общую слабость как малярию, но, в действительности, у человека не обнаруживается паразитемия, а он страдает от депрессии. Такая неверная диагностика ведет к ошибочному назначению противомалярийных препаратов, которые могут устранить протективную низкоуровневую паразитемию. Между тем, пациент остается с недиагностированной и нелеченной депрессией, которая может способствовать заражению малярией, а также противодействовать личным профилактическим мероприятиям против малярии.

Мы провели исследование домашних хозяйств в эндемичном по малярии районе Кении для определения связей между малярией и психическими расстройствами. Детальный обзор методов этого исследования был описан в других статьях[2-8]. Обобщая, мы взяли случайную выборку домашних хозяйств из сельских санитарной и демографических служб надзора[9], включающих более 70000 населения вблизи Кисуму, Озера Виктория, Кении, и выбрали по одному взрослому старше 16 лет в случайном порядке из каждого хозяйства. Младший исследовательский персонал провел стандартизированные клинические опросы и взял анализы крови на малярийного плазмодия, которые были проанализированы в Научно-Исследовательском Медицинском Институте Кении (Kenya Medical Research Institute).

Клинический опрос включал в себя систематическую оценку социо-демографических показателей. Более того, мы применяли Обновленное Клиническое Интервью (Clinical Interview Schedule-Revised), которое определяет наличие депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, фобического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и смешанного тревожно-депрессивного расстройства путем измерения 14 симптомов за предшествующий месяц и частоту, длительность и тяжесть каждого из них за последнюю неделю, совмещая баллы каждого симптома с диагностическими алгоритмами МКБ-10. Другим образом, 12 баллов или больше по 14 секциям опросника расценивается как индикатор наличия «любого распространенного психического расстройства» (ЛРПР).

Дальнейшие инструменты оценки включали Скрининговый опросник психоза (Psychosis Screening Questionnaire), который оценивает психотические симптомы; Скрининговую шкалу самостоятельной оценки СДВГ у взрослых ВОЗ

(WHO Adult ADHD Self-Report Scale Screener,), которая определяет симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); Скрининговый опросник травматического опыта (Trauma Screening Questionnaire), оценивающего симптомы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР); а также Тест выявления расстройств, вызванных употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorders Identification Test for Consumption (AUDIT)), определяющий злоупотребление алкоголем. Мы также задавали вопросы о суицидальных мыслях и попытках (в течение прошлой недели, прошлого года, в течение жизни) и о количестве и частоте употребления алкоголя.

Ободрение Этического комитета было предоставлено Советом по вопросам этики Лондонского королевского Колледжа (the King's College London) и Научно-Исследовательским Медицинским Институтом Кении (Kenya Medical Research Institute). Письменное и заверенное информированное согласие было запрошено у глав каждого выбранного домашнего хозяйства, а затем и у самих исследуемых для принятия участия в исследовании.

1158 пациентов дали согласие на участие в исследовании, в то время как лишь 32 отказались участвовать и 149 отказались от забора крови, что дало общую долю откликов равную 91,4%. Малярийные плазмодии определились у 28% испытуемых, ЛРПР – у 10,3%, один или более психотический симптом – у 13,9%, ПТСР – у 10,6%, суицидальные мысли в течение жизни – у 7,9%, суицидальные попытки – у 1,9%, а злоупотребление алкоголем определялось у 6,4% испытуемых.

Мы провели бивариантный и мультивариантный анализ связей малярии с различными психическими расстройствами (оцененными описанными выше инструментами), и обнаружили, что наличие малярии ассоциировалось на бивариантном уровне с повышенной частотой ЛРПР (OR 1,7, p=0,014), но не с повышенной частотой психотических симптомов, СДВГ, ПТСР, употребления алкоголя и его злоупотребления или суицидальными мыслями или попытками. При корректировании на другие переменные, включающие пол, связь малярии с ЛРПР оставалась достоверной (OR 1,6, p=0,05), отражая то, что риск заражения малярией для лиц, страдающих ЛРПР, выше на 60%.

Эта ассоциация не является результатом погрешности используемых методов в связи с измерением симптомов общей слабости и усталости, потому что малярия была подтверждена наличием объективной паразитемии, а не симптомов самих по себе, пусть даже и соответствие ЛРПР было определено по наличию 14 разных психологических симптомов, включающих усталость и чрезмерную озабоченность телесными проявлениями.

То, что нами не было обнаружено связи между малярией и психотическими симптомами, является интересным, но не неожиданным, так как церебральная форма малярии, при которой могут наблюдаться зрительные галлюцинации, требует неотложной госпитализации, а наша выборка включала только амбулаторных больных, живущих дома.

Преимуществом этого исследования является использование большой репрезентативной выборки взрослого населения из сельских санитарной и демографических служб надзора с высоким откликом участия. Ограничения были практическими и заключались в трудности сбора крови в полевых условиях и сохранной доставке их в лабораторию.

Относительно высокая частота как малярии, так и психических расстройств, а также ассоциация малярии с распространенными психическими расстройствами говорит о важности улучшения компетенции медицинского персонала первичного звена и способности информационной системы управления здравоохранения регистрировать наличие специфических психических расстройств в той же мере, как и коморбидность физических и психических расстройств. Биопсихосоциальный подход к обучению, наблюдению и информационным системам управления здравоохранения необходим для устранения бремени как психических, так и физических болезней, и их сочетаний в Центральной Африке.

Rachel Jenkins[1], Caleb Othieno[2], Linnet Ongeri[3], Michael Ongecha[4], Peter Sifuna[5], Raymond Omollo[3], Bernhards Ogutu[3]

[1]Health Services and Population Research Department, Institute of Psychiatry, King'sCollege London, London, UK; [2]Department of Psychiatry, University of Nairobi,Nairobi, Kenya; [3]Kenya Medical Research Institute, Nairobi, Kenya; [4]Kenya MedicalResearch Institute, Kisian, Kisumu, Kenya; [5]Kombewa Health and DemographicSurveillance Site, Kombewa, Kenya

Перевод: Шишорин Родион (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М.(Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017(3);16(3):324-325)

Библиография

1. Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM et al. Nat Immunol 2008;9:725-32.
2. Jenkins R, Omollo R, Ongecha Met al. Malar J 2015;14:263.
3. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. Int J Environ Res Publ Health 2015;12:5310-28.
4. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. BMC Psychiatry 2015;15:309.
5. Jenkins R, Othieno C, Omollo R et al. Int J Environ Res Publ Health 2015;12:13494-509.
6. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. Glob Ment Health 2015;2:e14.
7. Jenkins R, Othieno C, Omollo R et al. BMC Public Health 2015;15:759.
8. Jenkins R, Othieno C, Ongeri L et al. BMC Psychiatry 2015;15:230.
9. Sifuna P, Oyugi M, Ogutu B et al. Int J Epidemiol 2014;43:1097-104.

DOI:10.1002/wps.20473

Может ли уменьшение употребления алкоголя быть реалистичной целью для пациентов, страдающих алкогольной зависимостью?

Полное трезвость (абстиненция) остается наиболее надежным способом лечения от алкогольной зависимости, а также ассоциирована с наиболее долгосрочными результатами.

Однако многие лица, страдающие алкоголизмом, не желают обращаться за помощью, потому что они не хотят или считают себя неспособными полностью воздерживаться от приема алкоголя[1]. Таким образом, доступность альтернативных методов лечения, которые в качестве цели предлагают уменьшение употребления – важный шаг для уменьшения пробелов в лечении алкогольной зависимости.

Люди в процессе лечения с большей вероятностью изменят их норму употребления алкоголя неоднократно. Согласие с нормой употребления алкоголя, предложенной пациентом, в клиент-ориентированном подходе обычно помогает создать более прочный союз врача с пациентом, а паци-

ент, который изначально выбрал цель на постепенное снижение нормы потребления, в конце концов может перейти к полной трезвости[2].

Контролируемые исследования, тестирующие этот альтернативный подход, показали устойчивое снижение употребление алкоголя для многих пациентов, проходящих поведенческую терапию и фармакотерапию[3,4]. С уменьшением употребления были подтверждены долговременные улучшения согласно с показателями смертности, частоты алкоголь-ассоциированных несчастных случаев и повреждений, выраженностью симптомов расстройств настроения, качества жизни, социального функционирования, а также со значительным снижением веса, нормализацией систолического и диастолического артериального давления, замедлением алкогольного фиброза печени и восстановлением сократительной функции сердца5.

Руководства по лечению и рекомендации Европейских и Американских организаций охраны здоровья взяли на заметку данные этих исследований и приняли в качестве эффективности лечения показатель «отсроченное снижение вреда» (European Medicines Agency, EMA) и «употребление алкоголя с малым риском» (US Foodand Drug Administration, FDA).

FDA рекомендует измерять в качестве результата употребления алкоголя с малым риском отсутствие дней тяжелого пьянства(где тяжелое пьянство определяется как употребление более 70 г чистогоэтанола для мужчин и 56 г – для женщин). EMAдопускает несколько целей по снижению вреда, включающиеизменение исходного уровня среднесуточногоупотребления алкоголя и уменьшение числа дней тяжелого пьянства (где тяжелое пьянство определяется как употребление более 60 г чистого этанола для мужчин и 40 г – для женщин).

EMA также приводит примеры уровней уменьшения, которые могут указывать на положительный ответ на лечение, а именно 50%, 70% или 90% уменьшение среднедневного употребления алкоголя или значительное явное изменение уровня риска употребления алкоголя по критериям ВОЗ.

В последнее время, клиническое значение изменения уровня риска употребления алкоголя по критериям ВОЗ с учетом улучшения функциональных исходов было подтверждено клинической выбокой6 и популяционной выборкой7 пьющих лиц. А именно, результаты указывают, что даже изменение на один уровень по уровням риска ВОЗ, например, снижение с очень высокого риска (61+/101+ г в день для женщин/мужчин соответственно) до высокого риска (41-60/61-100 г в день для женщин/мужчин соответственно) приводит к клинически значимому уменьшению вероятности последствий алкоголизма и улучшению психического здоровья.

Основываясь на этом веском научном доказательстве[4-7], все больше растет понимание того, что результаты снижения вредапотребления алкоголя должны быть рассмотрены в добавление к стратегии полной трезвости для определения эффективности лечения даже среди пациентов с алкогольной зависимостью.

Но при работе с конкретными пациентами, необходимо знать потенциальные ограничения применения данного подхода. Подход снижения вреда может отвратить тяжело страдающих лиц от тяжелого пути достижения полной трезвости. Даже среди тех, кто принял уменьшение потребления алкоголя как реальный вариант лечения, имеется договоренность о том, что «цель нетрезвости» является менее подходящей для некоторых категорий пациентов, в частности для тех, кто находится в жестоком конце континуума алкогольной зависимости или для беременных и кормящих женщин.

В заключение хотелось бы отметить, что более широкое признание уменьшения потребления алкоголя в качестве цели для зависимых пациентов имеет потенциал увеличить привлекательность обращения за помощью многих недиагностированых или нелеченных лиц. И, как следствие, могут значительно увеличиться запросы на лечение и потребность в участии дополнительных профессионалов. Для этого требуется более активная роль психиатров в консультировании, наблюдении и лечении пациентов в этой деликатной области психиатрии.

Karl Mann[1], Henri-Jean Aubin[2,3], Katrin Charlet[4], Katie Witkiewitz[5]

[1]Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; [2]Université Paris-Saclay, INSERM, Villejuif, France; [3]Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif, France; [4]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité-Universitäts medizin, Berlin, Germany; [5]University of NewMexico, Albuquerque, NM, USA

Перевод: Шишорин Родион (г. Москва)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)
(World Psychiatry 2017;16(3):325-326)

Библиография

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results fromthe 2013 National Survey on Drug Use and Health: summary of nationalfindings. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
2. Enggasser JL, Hermos JA, Rubin A et al. Addict Behav 2015;42:63-8.
3. Witkiewitz K, Pearson MR, Hallgren KA et al. Addiction (in press)
4. van Amsterdam J, van den Brink W. J Psychopharmacol 2013;27:987-97.
5. Charlet K, Heinz A. Addict Biol (in press)
6. Witkiewitz K, Hallgren KA, Kranzler HR et al. Alcohol ClinExp Res 2017;41:179-86.
7. Hasin DS, Wall M, Witkiewitz K et al. LancetPsychiatry 2017;4:469-76.

DOI:10.1002/wps.20476

Факторы, защищающие ветеранов боевых действий от появления мыслей о суициде

Растущий уровень суицида среди ветеранов боевых действий является важной проблемой общественного здравоохранения[1,2]. Следовательно, существует острая необходимость улучшить выявление ветеранов с повышенным риском и обеспечить ранние целенаправленные вмешательства[3]. Многочисленные исследования изучали факторы риска суицида среди ветеранов, сфокусированные в основном на проблемах психического и соматического здоровья[4,5]. В поразительно малом числе исследований была предпринята попытка определить изменяемые защитные факторы, несмотря на возникновение теоретических схем риска суицида, акцентирующихся на следующих факторах: психологическая устойчивость (то есть психологические качества, позволяющие человеку лучше

справляться с неприятностями, такие как вера в собственные силы и когнитивная гибкость), основанный на принятии копинг (то есть принятие того, что тяжелые и травмирующие жизненные события реальны, и на них нужно обращать внимание), социальная поддержка, оптимизм и любопытство[6-8].

Описание факторов риска и защиты, связанных с ранними признаками риска суицида, такими как суицидальные мысли, является решающим для информирования о целенаправленных попытках по предотвращению суицида[3]. Наиболее подходящими для выявления таких факторов являются проспективные когортные исследования, ведущие наблюдение за популяционной непсихиатрической выборкой ещё до развития суицидальных мыслей. В ходе четырехлетнего периода наблюдения за национально репрезентативной выборкой ветеранов боевых действий, мы исследовали эти защитные факторы и факторы риска, связанные с развитием суицидальных мыслей.

Мы проанализировали данные из национального исследования здоровья и устойчивости ветеранов (National Health and Resilience in Veterans Study), которое является национально репрезентативным ретроспективным и проспективным когортным исследованием ветеранов США. Эта выборка была сформирована из панельного опроса 50,000 взрослых людей в США, выполненного GfK Knowledge Networks Inc. Исходное обследование было проведено в сентябре-октябре 2011 г., а повторные обследования – в сентябре-октябре 2013 и 2015 гг. В текущем исследовании мы проанализировали данные 2,093 ветеранов, у которых не были зафиксированы суицидальные мысли в начале наблюдения, и которые прошли как минимум одно повторное обследование в течение четырехлетнего периода наблюдения. Это исследование было одобрено Human Subjects Subcommittee комитета по делам ветеранов системы здравоохранения Коннектикута.

Суицидальные мысли оценивались с использованием двухчастного вопроса из опросника по состоянию здоровья-9 (Patient Health Questionnaire-9): "Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы: Вас посещали мысли о том, что Вам лучше было бы умереть, или о том, чтобы причинить себе какой-нибудь вред?" Результаты были закодированы как 0 ("ни разу"), 1 ("несколько дней"), 2 ("более половины дней") или 3 ("почти каждый день"). Эпизод суицидальных мыслей засчитывался как "1" или выше по обоим вопросам в течение четырехлетнего периода наблюдений. Был рассмотрен полный спектр социо-демографических, военных и психосоциальных (осознаваемая устойчивость, оптимизм, воля к жизни, социальная поддержка, копинг стратегии и религиозность/духовность) характеристик[9].

Чтобы оценить исходные прогностические факторы эпизодов суицидальных мыслей в течение четырехлетнего периода наблюдений, был проведен анализ с помощью иерархической мультивариантной бинарной логистической регрессии. Социо-демографические (например, возраст) и военные (например, статус ветерана боевых действий) переменные вводились на первом этапе; потенциальные факторы риска (например, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), проблемы с соматическим здоровьем) – на втором этапе; и потенциальные защитные факторы (например, баллы при оценке психосоциальных характеристик и социальной включенности) – на третьем этапе. Эпизоды суицидальных мыслей (нет/да) являлись зависимой переменной. Чтобы позволить обобщить результаты на всю популяцию ветеранов США, к данному анализу было применено постстратификационное взвешивание, основанное на демографическом распределении из самой современной переписи населения, выполненной бюро переписи США.

Средний возраст выборки был 62,4±13,8 года (диапазон от 22 до 93 лет) и включал в подавляющем большинстве лиц мужского пола (92,0%), европеоидных (78,5%) и не подвергнувшихся боевым действиям (68,4%) ветеранов. У 143 (взвешенные 7,5%) ветеранов развились суицидальные мысли в течение четырехлетнего периода наблюдения.

Повышенный риск эпизодов суицидальных мыслей был связан с одиночеством (то есть баллами по Short Loneliness Scale (короткой шкале одиночества); относительное соотношение рисков, RRR=1,22, p=0,002, относительное объяснение дисперсии, RVE=16,5%); с неспособностью к полезной деятельности в повседневной жизни (то есть с подтверждением необходимости в помощи при такой деятельности, как работа по дому и надлежащий прием лекарств; RRR=3,46, p<0,001; RVE=14,8%); с симптомами ПТСР (баллы по опроснику ПТСР (PTSD Checklist); RRR=1,05, p<0,001; RVE=7,9%); с проблемами с соматическим здоровьем (то есть с баллами по подшкале соматизации Brief Symptom Inventory-18 (короткого опросника симтопов-18); RRR=1,09, p<0,001; RVE=7,0%); с проблемами употребления алкоголя (то есть с баллами по тесту на определение связанных с потреблением алкоголя заболеваний (Alcohol Use Disorders Identification Test-Consumption); RRR=1,10, p=0,001; RVR=5,7%); с основанными на отрицании копинговыми стратегиями (то есть с одобрением использования отрицания, чтобы справиться с травмой по Brief COPE; RRR=3,36, p=0,002; RVE=4,3%); и с более старшим возрастом (RRR=1,02, p=0,015; RVE= 2,0%).

Сниженный риск возникновения суицидальных идей был независимо связан с большей социальной поддержкой (оценка по шкале социальной поддержки по медицинским показаниям-5 (Medical Outcomes Study Social Support Scale-5), RRR=0,94, p=0,002; RVE=20,3%); открытостью новому опыту (оценка по пункту «Я часто нахожусь в поиске новых возможностей личностного роста (например, информация, люди, ресурсы)» из опросника открытости и заинтересованности новому опыту (Curiosity and Exploration Inventory), RRR=0,85, p<0,001, RVE=9,3%); устойчивость (оценка по шкале устойчивости Коннора-Дэвидсона-10 (Connor-Davidson Resilience Scale-10); RRR=0,96, p=0,009; RVE=8,0%); и копинг стратегиям, основанным на принятии (одобрение использования копинг стратегий, основанных на принятии по Brief COPE; RRR=0,60, p=0,014, RVE=4,2%).

На настоящий момент это исследование дает одну из самых полных оценок риска и защитных факторов развития суицидальных мыслей в репрезентативной на всю нацию выборке ветеранов боевых действий. Оно повторяет предыдущие работы, включающие проблемы психического и соматического здоровья как факторы риска суицидальности ветеранов[4,5], и расширяет эти выводы, предполагая, что одиночество, неспособность к полезной деятельности в повседневной жизни и основанные на отрицании копинг стратегии в этой популяции могут вносить дополнительный вклад в риск развития суицидальных мыслей.

Больший уровень социальной поддержки, открытость новому опыту, устойчивость и основанные на принятии копинг стратегии отвечали за более чем 40% от всех переменных при прогнозировании риска суицидальных мыслей. Эти защитные факторы изменяемы, и с ними работает современная когнитивно-поведенческая психотерапия6-8, и поэтому они могут быть перспективными целями для профилактических мероприятий, направленных на уменьшение суицидального риска у ветеранов.

Вместе взятые, результаты данного исследования подчеркивают важность полной и мультимодальной оценки, наблюдения, профилактики и терапевтических подходов, направленных на широкий спектр факторов риска суицидальных мыслей и факторов, от них защищающих[10].

Robert H. Pietrzak[1,2], Barbara L. Pitts[3], Ian Harpaz-Rotem[1,2], Steven M. Southwick[1,2], Julia M. Whealin[3,4]

[1]US Department of Veterans Affairs National Center for Posttraumatic Stress Disorder, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; [2]Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; [3]US Department of Veterans Affairs VA Pacific Islands Healthcare System, Honolulu, HI, USA; [4]University of Hawaii School of Medicine, Manoa, HI, USA

Перевод: Красавин Г. А. (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):326–327)

Библиография

1. US Department of Veterans Affairs Office of Suicide Prevention. Suicide among veterans and other Americans 2001-2014. www.mentalhealth.va.gov.
2. Sareen J, Afxfl TO, Taillieu Tet al. Can Med I 2016;188:K261-7.
3. Knox K. Ann Intern Med 2014;161:151-2.
4. Fanning JR, Pietrzak RH. J Psychiatr Res 2013;47:1766-75.
5. Schoenbaum M, Kessler RC, Gilman SE et al. JAMA Psychiatry 2014;71: 493-503.
6. O'Connor RC, Nock MK. Lancet Psychiatry 2014;1:73-85.
7. Denneson LM, Smolenski DJ, Bush NE et al. Psychiatry Res 2017;249: 125-31.
8. Nock MK, Deming CA, Fullerton CS et al. Psychiatry 2013;76:97-125.
9. Isaacs K, Mota NR Tsai J et al. J Psychiatr Res 2017;84:301-9.
10. Wahlbeck K. World Psychiatry 2015;14:36-42.

DOI: 10.1002/wps.20467

Защита психического здоровья молодых – защита нашего будущего

Психические расстройства у молодых являются тяжелым бременем и приводят к высокой смертности. Поиск эффективного ответа на этот вызов сейчас наиболее ответственен, чем когда либо, потому что «самое крупное поколение молодых людей в истории человечества достигает своего взросления»[1]. Чрезвычайная важность данной проблемы встревожила многих политических лидеров, исследователей и других людей[2,3].

Тем не менее, не смотря на призывы к действию, свершения очень малы. Однако для многих из нас, работающих в этой области, препятствия для внедрения действенной стратегии не кажутся непреодолимыми. Ключевые препятствия для раннего выявления и профилактики известны[4] и включают низкий уровень поиска помощи, ограниченную способность существующих служб к реагированию и тот факт, что системы здравоохранения не приспособлены под нужды молодёжи.

Для других болезней, таких как рак и ВИЧ, данные препятствия были преодолены, но для депрессии у молодых людей – пока нет. Следовательно, вопрос таков: почему депрессии уделяется недостаточно сил? Мы предлагаем два объяснения. Первое – заблуждений и лжи вокруг природы депрессии у молодых накопилось достаточно, чтобы сформировать идею о том, что расстройства психического здоровья «слишком сложны», или что мы знаем о них слишком мало. Второе – недостаток действенных, приоритетных, осуществимых проектов, поддерживаемых правительствами по всему миру.

Депрессия ошибочно осмысляется многими как «первая из мировых проблем», что она выше распространена в более благополучных странах, и что она вторична по отношению к более важным соматическим или инфекционным заболеваниям, которые вносят больший вклад в смертность. На самом деле, впрочем, депрессия – третья среди лидирующих причин нетрудоспособности среди 15-24-летних по всему миру после кожных и подкожных заболеваний, болей в нижней части спины и шее[5], а во многих странах с высоким доходом, суицид является главной причиной смерти среди 15-29-летних[6]. Действительно, в менее благополучных странах депрессия является относительно менее важной проблемой, потому что смертность от других причин, таких как инфекционные заболевания, выше. Однако смертность от данных заболеваний снижается, а частота неинфекционных заболеваний неуклонно растёт. Более того, депрессия вездесуща в своем влиянии на все аспекты жизни человека: работоспособность, а также другие возможности участия в социальной, политической и других сторонах общественной жизни. Это особенно важно для молодых людей, являющихся будущем нашего мира.

Второе заблуждение – это то, что депрессия не является «реальным» медицинским расстройством. Это проявляется в том факте, что многие люди верят в лечение депрессии посредством «социальной поддержки», привязанности или использования витаминов. Когда депрессию не видят как «реальное» расстройство, процветают стигма и дискриминация.

Что касается вмешательств, многие ошибочно верят, что эффективного лечения от депрессии не существует, таким образом, поиск помощи будет ограниченным, а профилактика депрессии невозможна, хотя мета-анализы установили, что число людей, которых нужно лечить, используя доступные в настоящее время вмешательства, чтобы предотвратить один случай депрессии было 227. Это потрясающе высоко в сравнении со статинами, которые нужно принимать 60 людям, чтобы предотвратить один сердечный приступ, или аспирином, который нужно принимать 1,667 людям.

Был выдвинут ряд значимых планов по борьбе с депрессией у молодых, но они «зависли в воздухе». Большая часть существующих проектов неизменно рекомендуют три решения.

Школьные программы должны быть внедрены для всех детей школьного возраста, а именно цифровые программы профилактики как депрессии, так и злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем, повторное введение физической активности, обучение психической грамотности, программы снижения стигматизации, а также программы скрининга тяжелой депрессии и суицидальных мыслей. В настоящее время, страны редко внедряют в школы программы, основанные на доказательствах; нет ни централизованной регуляции, ни руководства, что приводит к единичным, фрагментарным подходам.

Во вторых, нужно улучшить лечение с помощью усовершенствования моделей услуг, которые будут значительно изменяться в зависимости от страны. В США интеграция служб психического здоровья в первичную/педиатрическую помощь может быть более предпочтительна для пациентов, из-за стигматизации и удобства, и явно нужны реалистичные модели оплаты услуг в сфере психического здоровья. Экономически-выгодные электронные медицинские сервисы недостаточно используются в большинстве стран.

Третье решение – разработать план по устранения пробелов знаний за счет целенаправленных крупномасштабных исследований. Ключевые темы этого плана включают фак-

торы риска и защиты для психических расстройств, разработку более хороших и экономически эффективных лечения и профилактики и разработка персонализированной медицины за счет инвестирования в более качественные прогностические инструменты и в разрабатываемые технологии. Расовое и этническое разнообразие молодежи порождает потребность в разработке моделей депрессии с точки зрения, отличной от взглядов белых людей, чтобы привлечь молодых людей и их семьи. Несмотря на потребность, текущее финансирование исследований психического здоровья ужасно непропорционально бремени болезни по всему миру.

Молодые люди не голосуют. Они часто не имеют возможности высказаться и зависят от других в защите своих прав на полноценное медицинское обслуживание. Растущая распространенность проблем психического здоровья среди молодежи – цунами, а родители, общество и правительства плывут по этому «тихому» морю в маленькой лодке по имени «отрицание».

Helen Christensen[1], Charles F. Reynolds 3rd[2], Pim Cuijpers[3]

[1]Black Dog Institute, University of New South Wales, Randwick, NSW, Australia; [2]Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, and Department of Behavioral and Community Health Sciences, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; [3]Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Перевод: Красавин Г.А. (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (г. Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017; 16(3): 327–328)

Библиография

1. United Nations Population Fund. The power of 1.8 billion: adolescents, youth, and the transformation of the future. New York: United Nations Population Fund, 2014.
2. The Economist. Mental illness is at last getting the attention, if not the money, it needs. www.economist.com.
3. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Lancet 2016;387:2423-78.
4. Gulliver A, Griffiths KM, Christensen H. BMC Psychiatry 2010;10:113.
5. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F et al. Lancet 2016;387: 2383-401.
6. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
7. Cuijpers P, van Straten A, Smit F et al. Am J Psychiatry 2008;165: 1272-80.

DOI: 10.1002/wps.20437

Исправления

Наше внимание было привлечено к тому, что в Таблице 1 работы Khan et al. “Повлиял ли рост ответов на плацебо на результаты клинических исследований антидепрессантов? Данные Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США 1987–2013», опубликованной в World Psychiatry в Июне 2017, способ измерения основной эффективность в испытании 62 A был указан неправильно. Вместо HAM-D должно быть CGI.

План действия ВПА на 2017–2020 гг.

План действия ВПА на 2017–2020 гг. закрепляет стратегию увеличения вклада психиатрии в укрепление психического здоровья людей по всему земному шару. Он основан на согласовании между ВПА и потенциальными организациями-партнерам, а также на работе, которая этому предшествовала. Он построен на решительной способности ВПА улучшать психическое здоровье и увеличивать справедливые доступ и качество психиатрической помощи. Вместе с тем, этот план обеспечивает целенаправленную стратегию по охвату сталкивающихся с бедами и невзгодами людей, особенно молодых.

Стратегическую цель этого Плана действий формируют три характеристики: продолжение участия ВПА в развитии профессии психиатра; развитие практической работы, которая сфокусирована на темах психического здоровья; привлечение новых инвестиций для поддержания этой работы.

Эта цель переводится в действие посредством стратегической концепции, основанной на трех измерениях:

• Воздействие на популяционные группы – усиление вклада психиатров в снижение дистресса, заболеваемости и суицидального поведения среди предрасположенных людей. Три особенных популяции включают женщин и девочек, сталкивающихся с неблагоприятными обстоятельствами[1]; людей под воздействием экстремального стресса, включая тех, кто пострадал от войны и чрезвычайных ситуаций; и людей, живущих с хроническими психическими заболеваниями, а также тех, кто за ними ухаживает.

• Поддержка деятельности – поддержка психиатров в продвижении психического здоровья и совершенствовании качества помощи. Эти меры включают: развитие служб; повышение осведомленности и пропагандистскую работу; образование, публикации и исследования. Все они задуманы чувствительными к гендерным и культуральным особенностям.

• Партнерство и сотрудничество – расширяющие доступность и эффективность сотрудничества с поставщиками услуг, бенефициаров этих услуг и законодателей.

Фокусируюсь на специфических популяционных группах, этот план призывает обратить внимание на потребности и сильные стороны детей и молодых людей, значимых в каждой из определяемых групп. Пропаганда психического здоровья, равно как и профилактика и лечение психических болезней встроены в этот план. Предусмотрены три типа решений. Во-первых, поддержка распространения наилучших методик. Во-вторых, создание возможности профессии действовать эффективно в специфических неблагоприятных условиях. В-третьих, побуждать психиатров и других специалистов в области психического здоровья к использованию их опыта для содействия в работе неспециалистов в этой области, применительно к различным социальным условиям.

Поддержка деятельности находит отражение в серии проектов. Эти проекты включают:

• Усиление вклада психиатров в улучшение качества психиатрической помощи в рамках системы здравоохранения. Это предусматривает обучение и поддержку психиатров с целью эффективной работы с другими работниками здравоохранения и социальных служб в первичной медицинской помощи и социальных системах психического здоровья.

• Способствование общественным рабочим группам и объединениям развивать инициативы по предотвращению суицида. Эта работа принимает во внимание ключевую инициативу Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по предотвращению самоубийств: набор программ по вовлечению общества. Целью будет фокусирование на обмене знаниями и опытом, особенно если они связаны с потребностями молодых женщин и мужчин в странах с низким доходом.

• Развитие публикаций, ресурсов и образовательных программ в области прав человека и психиатрии. ВПА будет пытаться внести информацию в общественные дискуссий, особенно в рамках ратификации Конвенции Организации Объединенных Наций о Правах Инвалидов. Это будет способствовать профессиональному продвижению в таких тематических областях, как семейное насилие, с помощью образования и пропаганды изменений обычаев и правил. При помощи обществ-участников, она стремится наблюдать и содействовать использованию нового доступного онлайн учебного плана ВПА для врачей в области психического здоровья по домашнему и сексуальному насилию в отношении женщин (WPA Competency-Based Curriculum for Mental Health Providers on Intimate Partner Violence and Sexual Violence Against Women), основанного на компетентности ВПА, включая разработку и распространение планов обучения для студенческого, постдипломного и непрерывного образования

• Поиск партнеров, включая психиатров и журналистов, для учреждения мультидисциплинарных групп, с целью продвижения хороших методов предоставления информации о психическом здоровье и связанных с ним темах в ситуациях военных действий и катастроф.

• Работу с журналами и другими публикациями в странах с низким и средним доходом. ВПА предлагает переучредить рабочие группы по рецензионной поддержке для редакторов психиатрических журналов в странах с низким и средним доходом[2-6]. Эта инициатива позволит редактором, работающим в условиях сильно ограниченных ресурсов и в ситуациях изоляции получать поддержку в своих решениях и способствовать работе с другими.

• Сбор информации о демографических характеристиках психиатров, их обучении и практике, что крайне важно для того, чтобы ВПА достигала своих целей, чтобы психиатры имели доступ к совершенствованию, и чтобы эта профессия могла находить возможности для сотрудничества. Мы предлагаем проводить опросы среди психиатров по всему миру с помощью членов нашего общества, чтобы создавать отчеты по этим темам.

Третье измерение данной стратегии, партнерство и сотрудничество, направлено на бенефициаров медицинских услуг, включая пользователей услуг, их семьи и их сообщества; на специалистов первичного медицинского звена; и на ряд государственных, межгосударственных и негосударственных организаций. Все вышеперечисленное вдохновляет и поддерживает сотрудничество такого типа, поскольку более продуктивное сотрудничество лежит в основе всех эффективных решений. В особенности:

• Этот план предлагает продвижение и обмен знаниями о наилучших методах работы с пользователями медицинских услуг и теми, кто за ними ухаживает. Он предлагает последовательные действия для вовлечения на местном уровне рекомендаций рабочей группы ВПА о наилучшем методе работы с пользователями медицинских услуг и теми, кто за ними ухаживает[7], а также наблюдении и оценке достижения значимости этого опыта и поддержки распространения этих результатов.

• Этот план помогает улучшению сотрудничества с профессионалами первичного медицинского звена и партнерства с соответствующими организациями.

• Этот план предлагает полагаться на сильные стороны официальных отношений ВПА с ВОЗ посредством Совместного Плана Действий для достижения общих для двух этих организаций целей.

• Этот план запустит программу по увеличению роли и доступности психиатров в национальном и межнациональном реагировании на военные действия и гуманитарные катастрофы. Эта программа будет обучать и помогать психиатрам исполнять свои роли в ответе на чрезвычайные ситуации вместе с другими гуманитарными субъектами. Оно будет добавлять прошлый опыт единой профессиональной подготовкой реагирования на катастрофы[8] от ВПА-ВОЗ, а также опыт лидирующих международных неправительственных организаций.

Чтобы достигнуть этих целей, ВПА будет мобилизовать профессионалов, знания и ресурсы, доступные ассоциации. Мы будем способствовать участию обществ-участников и индивидуальных психиатров в описанных вопросах и дей-

ствиях. Многие организации продолжительное время занимались этими глобальными потребностями психического здоровья, которые также беспокоят и нас. Ясная и стратегическая совместная работа позволит нам лучше обслуживать уязвимые популяции по всему миру.

Такие действия, начатые этим Планом Действий, созданы, чтобы привлечь новых спонсоров и инвесторов. Они дают возможность воздействовать на потребности, которые являются приоритетным для развития людей и общества по всему миру.

Helen Herrman
Избранный президент Всемирной Психиатрической Ассоциации
Автор выражает признательность за поддержку S. Fisher и M.V. Rodrigues из Community Works в разработке Плана Действий.

Перевод: Красавин Г. А. (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е. М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):329–330)

Библиография

1. Herrman H. World Psychiatry 2016;15:190-1.
2. Herrman H, Kieling C, Mari JJ. Rev Bras Psiquiatr 2010;32:4-5.
3. Kieling C, Herrman H, Patel V et al. World Psychiatry 2009;8:40-4.
4. Kieling C, Herrman H, Patel V et al. Lancet 2009;374:1500.
5. Mari JJ, Patel V, Kieling C et al. Acta Psychiatr Scand 2010;121:152-6.
6. Szabo CP, Mari JJ, Kieling C et al. Rev Bras Psiquiatr 2012;34:12-5.
7. Wallcraft J, Amering M, Freidin J et al. World Psychiatry 2011;10:229-36.
8. Maj M. World Psychiatry 2009;8:129-30.

DOI: 10.1002/wps.20471

Секретариат ВПА: исполняя активную роль

ВПА была учреждена в 1950 г. как некоммерческая организация. Она функционирует в соответствии со Швейцарским гражданским правом и её офис зарегистрирован в Женеве, Швейцария. Секретариат ВПА начал функционировать в университетском психиатрическом госпитале Женевы "Belle Idee" в 2005, когда генеральным секретарем был J. Cox. Это следовало за «договором о сотрудничестве», который был подписан в Сентябре 2004 г. действующим в тот период президентов ВПА A. Okasha от имени ВПА и декана университетского госпиталя Женевы[1].

Английский является рабочим языком Ассоциации. Уставные документы ВПА предусматривают, что другие языки (включая арабский, китайский, французский, немецкий, японский, португальский, русский и испанский) могут быть использованы по официальным поводам, в зависимости от особых обстоятельств и потребностей. Для управления ВПА используется текст уставных документов ВПА, приказов и руководств к действию на английском языке. Логотип ВПА состоит из изображения греческой буквы пси и земного шара в багровом цвете. Данный логотип может сопровождаться название ассоциации на английском или другом языке.

Генеральный секретарь ВПА руководит Секретариатом ВПА, и он ответственен за административные задачи Ассоциации. Основная задача Секретариата – обеспечивать административное функционирование ВПА с целью достигнуть цели, установленные в уставе, а также принципах и руководствах, одобренных Генеральной Ассамблеей, Исполнительным Комитетом и Правлением. Генеральный секретарь тесно работает вместе с временным главным исполнительным директором и заместителем руководителя, а также, если потребуется, консультируется с Президентом и Исполнительным Комитетом.

Секретариат обеспечивает хорошую связь и сотрудничество со всеми звеньями ВПА и обеспечивает предоставляет административные и организационные услуги различным категориям участников ВПА, включая общества членов, аффилированных ассоциаций и индивидуальных членов. Услуги охватывают процедуры допуска, распространения организационной информации, облегчение доступа и взаимодействию с руководящими органами ВПА и участия в разнообразной организационной деятельности.

Генеральный секретарь ВПА координирует работу местных представителей и служб ВПА в качестве посредника между ними и управляющими органами ВПА, и, таким образом, секретариат координирует и способствует их работе посредством различных моделей взаимодействия. В свою очередь, они сотрудничают с Секретариатом, стимулируя активность обществ-участников в соответствующих регионах. Также Секретариат поддерживает работу членов Исполнительного Комитета, Постоянного и Оперативных Комитетов, Рабочих Групп, Научных Секций, Правления и Совета. Организационная работа связанная с Генеральной Ассамблеей, проводимой каждые три года, является несравненно важной функцией Генерального Секретаря и Секретариата.

Связи с психиатрическим госпиталем Университета Женевы, Всемирной Организацией Здравоохранения и другими международными организациями также являются важными функциями секретариата. Ещё он координирует обеспечение правовых услуг для ВПА, включая ежегодные отчеты властям Швейцарии. Более того, он хранит архивы ассоциации.

Исполнительный Комитет ВПА под председательством президента D. Bhugra собирался в секретарите 17 июля 2016 и обсуждал различные дела ассоциации[2-11]. Комитет планирования под председательством избранного президента H. Herrman собирался в секретариате днем ранее, чтобы обсудить проект изменений в уставных документах и постановлениях.

V. Cameron, главный исполнительный директор королевского колледжа психиатров в Соединенном Королевстве, и S. Levin, главный исполнительный директор Американской психиатрической ассоциации, посетили секретариат в Августе 2015 и внесли свой ценный вклад. Предыдущий президент ВПА, N. Sartorius, также неоднократно посещал секретариат ВПА и делал полезные предложения. Мы также получили неизменную поддержку от B. Levrat, J.-M. Aubry and F. Ferrero из психиатрического госпиталя Университета Женевы.

Наиболее воодушевляющей была работа веб-сайта ВПА www.wpanet.org. Его популярность растет день за днем, и в течение менее чем трёх месяцев с 1 Февраля 2017 г. у нас было 28132 посещений. Из 21826 пользователей 72,3% были новыми. Мы также продолжаем каждые три месяца публиковать вестник WPA News. К сожалению, нам пришлось прекратить выпуск печатной версии из-за нехватки финансов.

Секретариат ВПА сотрудничал с Секретарем по собраниям M. Takeda для организации различных событий. В недавнем международном конгрессе ВПА в Кейптауне (18-22 Ноября 2016) было более 2000 делегатов. Организаторы усердно работали, чтобы обеспечить всестороннюю программу, которая была направлена на формирование плана действий по ряду проблем, включая социальные контакты психиатрии и психиатров, а также формирование континентальных альянсов для интеграции психического здоровья в Африке.

Международная конференция ВПА по образованию в Латинской Америке под названием «Перспективы в образовании и исследовании» проводилась 7-11 Февраля 2017 года в Куэнке, Эквадор, в качестве совместной инициативы ВПА и Психиатрической ассоциации Эквадора. Обмен идеями между участниками позволил рассмотреть возможности для образования и исследования в Латино-Американском регионе.

Межрегиональный конгресс ВПА «Изменяя общество, изменяя психиатрию и изменяя себя» проводился в Вильнюсе, Литва, 3-6 Мая 2017. Часть конгресса прошла в литовском парламенте. В нем приняли участие более 500 психиатров и других профессионалов в области психического здоровья из более чем 40 стран.

Секретариат играет активную роль в исполнении целей и миссии ВПА!

Roy Abraham Kallivayalil
Генеральный секретарь ВПА

Перевод: Красавин Г.А. (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017; 16(3): 330–331)

Библиография

1. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2015;14:374-5.
2. Bhugra D. World Psychiatry 2014;13:328.
3. Bhugra D. World Psychiatry 2015;14:254.
4. Riba M. World Psychiatry 2015;14:109-10.
5. Javed A. World Psychiatry 2015;14:255-6.
6. Riba M. World Psychiatry 2016;15:88.
7. Herrman H. World Psychiatry 2016;15:190-1.
8. Javed A. World Psychiatry 2016;15:191-2.
9. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. World Psychiatry 2016;15:300.
10. Moreira-Almeida A, Sharma A, Janse van Rensburg B et al. World Psychiatry 2016;15:87-8.
11. Bhugra D, Eckstrand K, Levounis P et al. World Psychiatry 2016;15:299-300.

DOI:10.1002/wps.20468

Клинические полевые исследования МКБ-11 почти завершились

Клинические (или экологически исполненные) полевые исследования, которые будут способствовать разработке главы психических и поведенческих расстройств международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 11-ого пересмотра почти завершились.

Участвующие в полевых исследованиях координационные центры включали департамент психиатрии Федерального университета Сан-Пауло, Бразилия; Оттавский королевской центр психического здоровья в Оттаве, Канада; Шанхайский центр психического здоровья в Шанхае, Китай; департамент психиатрии и психотерапии университета Генриха-Гейне в Дюссельдорфе, Германия; департамент психиатрии Неапольского университета SUN в Неаполе, Италия; департамент психиатрии всеиндийского института медицинских наук в Дели, Индия; Японское общество психиатрии и неврологии в Токио, Япония; департамент психиатрии Американского университета Бейрута, Ливан; национальный институт психиатрии Ramon de la Fuente в Мехико, Мексика; департамент психиатрии университета Ибадана, Нигерия; Московский научно-исследовательский институт психиатрии в Москве, Российская Федерация; департамент психиатрии Universidad Autonoma de Madrid в Мадриде, Испания; департамент психиатрии университета Кейптауна, Южная Африка; департамент психиатрии Колумбийского университета, Нью-Йорк, США.

Клинические полевые исследования включали два компонента: клинические исследования согласованности и клинические исследования практичности[1,2].

Клинические исследования согласованности охватывали психические расстройства, на которые приходится самое тяжелое бремя болезни, и которые наиболее нагружают психиатрические службы по всему миру[3,4]. Один протокол охватывал психотические и аффективные расстройства у пациентов с любыми психотическими симптомами; второй протокол был направлен на аффективные, тревожные и связанные со стрессом расстройства у пациентов, демонстрирующих соответствующие симптомы без психотических элементов; третий протокол имел дело с общими для детских и подростковых психических расстройств (дефицит внимания, деструктивное поведение, аффективные и тревожные расстройства) у детей и подростков с соответствующими симптомами. Эти исследования были направлены на выяснения того, устанавливают ли независимые клиницисты, основываясь на одинаковой информации, одинаковые диагностические заключения, используя диагностические руководства МКБ-11. Данные исследования позволяют определить такие аспекты данной версии руководств, которые наиболее вероятно будут интерпретированы разными независимыми клиницистами.

Клинические исследования практичности охватывали психические расстройства, рассмотренные в клинических исследования согласованности, а также дополнительные расстройства, важные для проводивших исследования баз. Исследования клинической практичности были неоднократно признаны наиболее объективными для классификации психических расстройств[5-7], но впервые клиническая практичность диагностической системы была широко и систематически протестирована. Были рассмотрены следующие специфические элементы: концептуализация (помогают ли предлагаемые диагностические руководства в понимании состояния пациента и в общении с ним?); совершенство формы (точно ли данные руководства улавливает симптомы, демонстрируемые пациентом?); простота применения (легко ли и просто ли использовать данные руководства в ежедневной практике?); и пригодность (насколько пригодны данные руководства для оценивания пациентов и для принятия клинических решений по ведению больного?). Эти исследования проводились среди пациентов, обращавшихся за плановой медицинской помощью в специализированные места оказания психиатрической помощи. Клиницисты применяли клинические руководства и оценивали их клиническую практичность относительно каждого пациента.

Полевая версия диагностических руководств МКБ-11 для различных групп психических расстройств публикуется на интернет-платформе под названием GCP.Network (http://gcp.network), и она открыта для комментариев зарегистрированными членами всемирной сети клинической практики. Размышления о предстоящих дебатах по определению характеристик МКБ-11 для некоторых групп психических расстройств, таких как расстройства, связанные с сексуальной и половой идентичностью, дисморфофобические расстройства, патологический гэмблинг, интернет-ассоциированные расстройства, детское деструктивное поведение и ассоциированные с горем расстройства, могут быть найдены в предыдущих изданиях данного журнала[8-12].

Luca Steardo Jr
WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Naples SUN, Naples, Italy

Перевод: Красавин Г. А. (Москва)
Редактор: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)
(World Psychiatry 2017;16(3):331–332

Библиография

1. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. World Psychiatry 2015;14:82-90.
2. Reed GM, First MB, Medina-Mora ME et al. World Psychiatry 2016;15:112-3.
3. Sampogna G. World Psychiatry 2015;14:110-2.
4. Luciano M. World Psychiatry 2015;14:375-6.
5. Jablensky A. World Psychiatry 2016;15:26-31.
6. Maj M. World Psychiatry 2016;15:193-4.
7. Frances A. World Psychiatry 2016;15:32-3.
8. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. World Psychiatry 2016;15:205-21.
9. Gureje O, Reed GM. World Psychiatry 2016;15:291-2.
10. Mann K, Fauth-B€uhler M, Higuchi S et al. World Psychiatry 2016;15:297-8.
11. Lochman JE, Evans SC, Burke JD et al. World Psychiatry 2015;14:30-3.
12. Maciejewski PK, Maercker A, Boelen et al. World Psychiatry 2016;15:266-75.

DOI:10.1002/wps.20466

ISSN 2075–1761

Русская версия журнала ВПА
«Всемирная психиатрия» издается как приложение
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»
им. П.Б. Ганнушкина

Рег. номер ПИ №ФС 77-43441 от 30 декабря 2010 года