

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 18, Номер 2



Июнь 2019

ОТ РЕДАКТОРА

Несоциальные и социальные когнитивные функции при психозе: взаимосвязи, специфичность и инновационные подходы
Deanna M. Barch

119

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

«Виртуальный мозг»: как Интернет может изменять нашу когнитивную деятельность
Joseph Firth, John Torous, Brendon Stubbs и соавт.

121

Проблемы психического здоровья и жизненного благополучия: взгляд с позиции регуляции аффекта
James J. Gross, Helen Uusberg, Andero Uusberg

133

ПЕРСПЕКТИВЫ

Создавая пространство для интегрированной психиатрической помощи молодежи
Patrick McGorry, Jason Trethowan, Debra Rickwood

144

Колледжи восстановления как инновация в системе психиатрической помощи
Rob Whitley, Geoff Shepherd, Mike Slade

145

Тренировки оказания первой психиатрической помощи: уроки из всемирного распространения общественной образовательной программы
Anthony F. Jorm, Betty A. Kitchner, Nicola J. Reavley

147

Нидотерапия: финансово-эффективное систематическое вмешательство в окружающую среду
Peter Tyrer

148

ФОРУМ – ХАРАКТЕРИСТИКА И УПРАВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Несоциальные и социальные когнитивные функции при шизофрении: современное состояние и направления развития

Michael F. Green, William P. Horan, Junghee Lee

150

Комментарии

Когнитивные нарушения и психоз при шизофрении: независимые или связанные состояния?

Abraham Reichenberg, Eva Velthorst, Michael Davidson

166

Значение групповых различий в выполнении когнитивных тестов

Paul M. Grant, Michael W. Best, Aaron T. Beck

167

Когнитивные функции при шизофрении – маркер нарушений развития нервной системы?
Ingrid Melle

168

Когнитивные нарушения и инвалидизация при шизофрении: дефицит навыков, связанный с когнитивным функционированием, и нарушения проблемно-решающего поведения ухудшают течение заболевания

Philip D. Harvey, Martin T. Strassnig

170

Почему не существует утвержденных методов лечения когнитивных расстройств при шизофрении?

Richard S.E. Keefe

171

Инновационные методы улучшения когнитивного функционирования, мотивации и благополучия пациентов с шизофренией

Barbara J. Sahakian, George Savulich

173

Необходимость разработки персонализированных подходов для улучшения когнитивного функционирования при шизофрении
Peter Falkai, Andrea Schmitt

175

Когнитивные нарушения как диагностический критерий и мишень терапии при шизофрении
Michael Davidson

176

ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Изучение независимых и сопряженных эффектов молекулярной генетической предрасположенности и средовых воздействий при шизофрении: результаты исследования EUGEI

Sinan Guloksuz, Lotta-Katrin Pries, Philippe Delespaul и соавт.

178

Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией в лечении депрессии: результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов

Lynn Boschloo, Ella Bekhuis, Erica S. Weitz и соавт.

189

Трансдиагностическая психиатрия: систематический обзор

Paolo Fusar-Poli, Marco Solmi, Natascia Brondino и соавт.

198

Долгосрочная эффективность пероральных форм антипсихотиков второго поколения у пациентов с шизофренией и связанных с ней расстройствами: систематический обзор и метаанализ прямых сравнительных исследований
Taishiro Kishimoto, Katsuhiko Hagi, Masahiro Nitta и соавт.

214

ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ

Современное бессознательное
John A. Bargh

231

Терапия принятия и ответственности: к единой модели изменения поведения
Steven C. Hayes

232

Необходимость более детального изучения эффекта ноцебо

Fabrizio Benedetti, Elisa Frisaldi, Alessandro Piedimonte

234

Основные уроки, извлеченные из деятельности международного сообщества INDIGO по вопросам стигматизации и дискриминации в области психического здоровья

Graham Thornicroft, Ioannis Bakolis, Sara Evans-Lacko и соавт.

235

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

237

НОВОСТИ ВПА

246

Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА)

ВПА является ассоциацией национальных психиатрических обществ, цель которой – повышение уровня знаний и навыков, необходимых для работы в области психического здоровья и лечения психически больных людей. В состав ВПА в настоящее время входит 140 обществ из 120 стран, более 200 000 психиатров.

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

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

Исполнительный комитет ВПА

Президент: Н. Негтман (Австралия)

Избранный президент: А. Javed
(Великобритания/Пакистан)

Генеральный секретарь: R.A. Kallivayalil (Индия)

Секретарь по финансам: А. Soghoian (Армения)

Секретарь по организации собраний: М. Takeda (Япония)

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

Секретарь по публикациям: М. Botbol (Франция)

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

Секретариат ВПА

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

Тел.: +41223055737; факс: +41223055735;

Эл. почта: wpasecretariat@wpanet.org

World Psychiatry

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

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

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

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – М. Мај (Италия).

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

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

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

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

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

Несоциальные и социальные когнитивные функции при психозе: взаимосвязи, специфичность и инновационные подходы

В этом выпуске журнала Green и др.¹ представляют отличный обзор нарушений социальных и несоциальных когнитивных функций при шизофрении. Они поднимают несколько ключевых вопросов, которые нуждаются в дальнейшей теоретической и методологической разработке.

Одним из таких вопросов является характер взаимоотношений между несоциальными и социальными когнициями как в целом, так и при шизофрении в частности. Green и др. фокусируются на них как на отдельных конструктах с различными психологическими и неврологическими коррелятами. Безусловно, существует достаточно доказательств значимых отличий между несоциальными и социальными когнитивными функциями, а также надежными данными о вовлеченности различных нейронных систем, которые часто нацелены одна против другой. Кроме того, есть доказательство того, что дефицит в социальных и несоциальных когнитивных функциях объясняет по крайней мере некоторую независимую дисперсию функциональных исходов при шизофрении. В то же время существует корреляция (от средней к сильной) между несоциальными и социальными когнициями при шизофрении². Более того, есть интересные данные, которые показывают, что социальные когниции ответственны, по крайней мере частично, за связь между несоциальными когнициями и функциональным исходом. Это позволяет предположить, что некоторые дефициты несоциальных когниций служат строительными блоками (или барьерами) для социальных когнитивных функций и что одновременное лечение обоих дефицитов может давать более синергичный эффект, чем считалось ранее.

Эта мысль о том, как различные нарушения взаимосвязаны и могут опосредовать друг друга, распространяется на растущую работу по мотивации, обсуждаемую Green и др. Авторы отмечают доказательства того, что нарушения в мотивации или убежденность в неспособности человека успешно использовать некоторые когнитивные функции могут частично опосредовать связь между несоциальными когнициями и жизненным функционированием. Такие результаты приводят к вопросам, как, например: «В какой мере жизнь с когнитивным дефицитом снижает мотивацию и создает негативные убеждения?», «Какие компоненты мотивационных нарушений не связаны с дефицитом когнитивных функций?», «Могут ли более комплексные подходы к лечению, воздействующие одновременно на несколько уровней нарушений, показать больше доказательств эффективности?»

Второй вопрос – положение когнитивных функций при шизофрении в сравнении с более широкой психопатологией. Green и др. рассматривают когнитивный дефицит как «ключевую особенность» шизофрении, которая является центральной для понимания многих аспектов риска и жизненного функционирования в этом состоянии. Тем не менее, этот дефицит не является основной особенностью с позиции селективности к шизофрении. Становится все более очевидным, что многие формы психопатологии связаны с нарушениями когнитивных функций. Green и др. отмечают это, но больше внимания уделяют различиям между расстройствами, чем сходствам. Можно утверждать, что наиболее убедительные доказательства указы-

вают на сходные профили когнитивных нарушений при различных расстройствах психотического спектра, включая шизофрению, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство с психозом и даже психотическую депрессию³⁻⁵. Тяжесть этого дефицита отличается в зависимости от расстройства, от наиболее тяжелого при шизофрении, но общая картина часто удивительно схожа^{3,4}. Более того, есть данные, что когнитивные нарушения (по крайней мере некоторых когнитивных функций) есть при множестве других психопатологий, включая непсихотическое депрессивное расстройство⁶ и синдром дефицита внимания с гиперактивностью⁷.

По сути утверждается, что нарушения в когнитивных доменах, таких как исполнительские функции, рабочая память или когнитивный контроль, могут формировать общий фактор риска развития психического заболевания, возможно, являясь частью «р-фактора» общего риска для психопатологии⁸. Если когнитивные нарушения, особенно в областях, считающихся критическими для поведенческой и эмоциональной регуляции, являются частью более общего фактора риска для психопатологии, нам необходимо переосмыслить их роль в развитии психотических расстройств. Это не делает когнитивный дефицит менее важным для понимания этиологии, течения или исхода шизофрении, но это предполагает изменение нашего мышления о причинных факторах и лечебных вмешательствах, которые могут быть гораздо более широко применимыми при разных формах психопатологии.

Третий вопрос – как лучше справляться с дефицитом как социальных, так и несоциальных когниций при шизофрении. Green и др. дают хороший обзор соответствующей литературы, выделяя области как многообещающие, так и проблемные. Они отмечают, что подходы к восстановлению когниций показали умеренные размеры эффекта для улучшения как социальной, так и несоциальной сферы, причем последняя, по-видимому, наиболее полезна, когда когнитивный тренинг сочетается с психиатрической реабилитацией. Однако можно также читать эту литературу в гораздо менее позитивном свете. Недавние метаанализы когнитивной реабилитации для несоциальных когниций показали очень скромные размеры эффекта⁹, и даже величина эффекта d Козна, равная 0,60 или 0,70, вероятно, слишком скромна, чтобы оказывать значимое и продолжительное влияние на жизнь людей с шизофренией.

Green и др. отмечают особенности когнитивных нарушений при шизофрении, которые должны заставить нас усомниться в том, что мы сфокусированы на лечении людей с установленным диагнозом или даже продромальными симптомами. В частности, когнитивные нарушения могут предшествовать возникновению психоза и даже могут проявляться в раннем детстве. Представляется крайне маловероятным, что мы сможем добиться значительных успехов в улучшении когнитивного функционирования людей, чьи траектории развития были нарушены в результате длительной и ранней когнитивной дисфункции. Вместо этого нам, возможно, придется подумать о подходах к вмешательству, которые могут применяться гораздо раньше в жизни, начиная, вероятно, в детстве, чтобы помочь людям вернуться к более типичной траектории развития, которая может пред-

отвратить определенные функциональные нарушения, часто связанные с шизофренией.

Сложность такого подхода всегда была связана с тем, что у нас нет достаточно эффективного способа выявления детей с риском психоза в будущем. Тем не менее, именно здесь вступает в игру предположение о том, что по крайней мере некоторые виды когнитивных нарушений могут быть гораздо более широкими факторами риска психопатологии. Нам не нужно заботиться о выявлении детей, которые специфически находятся в риске психоза, если мы считаем, что нарушения в таких областях, как когнитивный контроль, исполнительское функционирование или рабочая память, служат более общими факторами риска для психопатологии.

По-прежнему крайне важно учитывать баланс между риском и выгодой даже с общими факторами риска. Однако, если мы сможем разработать неинвазивные способы улучшения этих когнитивных доменов в детстве или подростковом возрасте, нас меньше будет волновать, оказывают ли такие мероприятия защитный эффект в отношении именно психоза, т.к. будет общий эффект снижения риска развития психопатологии, независимо от ее вида, либо будет наблюдаться общее улучшение функционирования среди тех, у кого психопатология все же разовьется.

Хотя некоторые могут расценить это предположение как наивное или нереалистичное, я бы сказал, что нам необходимо рассмотреть принципиально новые подходы к лечению или профилактике когнитивных нарушений, связанных со всеми формами психических заболеваний, поскольку годы исследований и бесчисленные исследования лечения так и не нашли путей, которые достаточно полезны людям с тяжелыми психиатрическими симптомами. Для нас пришло время «выйти за рамки» и использовать те данные, которые говорят нам об источниках развития когнитивного дефицита для нахождения такого времени вмеша-

тельства, которое приведет к положительным и значимым результатам.

Deanna M. Barch

Departments of Psychological and Brain Sciences, Psychiatry and Radiology Washington University in St. Louis St. Louis MO USA

Перевод: Пикирения В.И. (Минск)

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

Barch DM. Nonsocial and social cognitive function in psychosis: interrelationships, specificity and innovative approaches. *World Psychiatry* 2019;18(2):117-118.

References

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Deckler E, Hodgins GE, Pinkham AE et al. *Front Psychiatry* 2018;9:356.30131729
3. Hill SK, Reilly JL, Keefe RS et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:1275-84.23771174
4. Gold JM, Barch DM, Feuerstahler LM et al. *Schizophr Bull* (in press).
5. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. *Schizophr Bull* 2009;35:1022-9.18495643
6. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Enabling discovery, development and translation of treatments for cognitive dysfunction in depression. Washington: National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, 2015.
7. Pievsky MA, McGrath RE. *Arch Clin Neuropsychol* 2018;33:143-57.29106438
8. McTeague LM, Goodkind MS, Etkin A. *J Psychiatr Res* 2016;83:37-46.27552532
9. Revell ER, Neill JC, Harte M et al. *Schizophr Res* 2015;168:213-22.26305063

DOI: 10.1002/wps.20653

«Виртуальный мозг»: как Интернет может изменять нашу когнитивную деятельность

Joseph Firth^{1,3}, John Torous⁴, Brendon Stubbs^{5,6}, Josh A. Firth^{7,8}, Genevieve Z. Steiner^{1,9}, Lee Smith¹⁰, Mario Alvarez-Jimenez^{3,11}, John Gleeson^{3,12}, Davy Vancampfort^{13,14}, Christopher J. Armitage^{2,15,16}, Jerome Sarris^{1,17}

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, Australia;

²Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK;

³Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia;

⁴Division of Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

⁵Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;

⁶Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

⁷Department of Zoology, Edward Grey Institute, University of Oxford, Oxford, UK;

⁸Merton College, University of Oxford, Oxford, UK;

⁹Translational Health Research Institute, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia;

¹⁰Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK;

¹¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia;

¹²School of Psychology, Australian Catholic University, Melbourne, Australia;

¹³Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium;

¹⁴University Psychiatric Center, KU Leuven, Leuven, Belgium;

¹⁵NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK;

¹⁶NIHR Greater Manchester Patient Safety Translational Research Centre, Manchester, UK;

¹⁷Professorial Unit, The Melbourne Clinic, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Australia

Перевод: Суслова Ж.В. (Москва)

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

Firth J, Torous J, Stubbs B et al. The “online brain”: how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* 2019;18(2):119–129.

Влияние Интернета на многочисленные аспекты современного общества очевидно. Тем не менее воздействие, которое Интернет может оказывать на структуру и функционирование нашего головного мозга, остается центральной темой новых исследований. В этой работе мы опираемся на последние данные из областей психологии, психиатрии и нейровизуализации, чтобы рассмотреть ряд ключевых гипотез, касающихся того, как Интернет может изменять нашу когнитивную деятельность. В частности, мы исследуем то, как уникальные особенности виртуального мира могут влиять на: а) возможности внимания, поскольку постоянно нарастающий поток онлайн-информации требует распределения нашего внимания между многочисленными источниками вместо поддержания его устойчивой концентрации; б) процессы памяти, так как наличие огромного и повсеместно доступного виртуального источника информации изменяет наш подход к тому, как получать, хранить и даже ценить знания; в) социальное познание, так как возможность воспроизводить и поддерживать социальные процессы реального мира в виртуальной социальной среде создает новый аспект взаимосвязи Интернета и нашей социальной жизни, включая Я-концепцию и самооценку. В целом имеющиеся данные указывают на то, что Интернет может способствовать как резким, так и устойчивым перестройкам в каждой из областей когнитивной деятельности, что может отражаться на изменениях в головном мозге. Между тем, новым приоритетом будущих исследований является изучение влияния широкого использования виртуальных медиа-ресурсов на когнитивное развитие в молодости и того, как это может отличаться от когнитивных исходов и последствий использования Интернета для мозга у пожилых людей. В заключение мы вносим предложения о том, как исследования в отношении Интернета могут быть интегрированы в более широкую среду исследований для изучения того, как это беспрецедентно новое общественное явление может воздействовать на нашу когнитивную деятельность и мозг на протяжении всей жизни.

Ключевые слова: Интернет, когнитивная деятельность, внимание, память, социальные структуры, социальные сети, аддикции, виртуальная реальность.

Интернет — это самая распространенная и наиболее быстро внедренная технология в истории человечества. Всего лишь за десятилетия использование Интернета полностью изменило наши подходы к тому, как искать информацию, взаимодействовать со СМИ и индустрией развлечений, а также управлять нашими социальными связями и отношениями. С более недавним появлением смартфонов доступ к Интернету стал портативным и столь повсеместным, что население развитого мира можно считать «онлайн»-населением¹⁻³.

Впрочем, то влияние, которое этот новый канал связи, информации и коммуникации, а также время, проводимое во взаимодействии с ним, оказывают на наш мозг и когнитивное функционирование, остается неясным. Еще до появления Интернета в большом количестве исследований было убедительно продемонстрировано, что мозг доста-

точно податлив к требованиям и раздражителям внешней среды, особенно в том, что касается освоения новых процессов, ввиду своего свойства нейропластичности⁴. Наблюдались различные сценарии, способные вызвать долгосрочные изменения в нейронной архитектуре человеческого мозга, такие как изучение второго языка⁵, приобретение новых двигательных навыков (например, жонглирование)⁶ или даже формальное обучение или подготовка к экзаменам⁷. Широкое использование Интернета во всем мире дало многим возможность освоить огромное количество новых умений и способов взаимодействия с обществом, что может поспособствовать нейронным изменениям. К примеру, было показано, что даже простые действия в Интернете, произведенные через интерфейс смартфона с сенсорным экраном, вызывают устойчивые нейрокогнитивные перестройки из-за нейронных изменений в

областях коры головного мозга, ассоциированных с сенсорной и моторной деятельностью кисти руки и большого пальца⁸. Помимо этого Интернет также является новейшей платформой для практически бесконечного изучения новой информации и сложных процессов, относящихся как к онлайн-миру, так и к реальному⁹.

Наряду с нейропластическими механизмами другие факторы внешней среды и биологические факторы тоже могут вызывать изменения в структуре и функционировании мозга, приводящие к снижению когнитивных способностей¹⁰. Например, на выборке пожилых людей были получены данные, указывающие на то, что возрастное снижение когнитивных способностей может быть частично обусловлено процессом атрофии. Некоторые исследования показали, что ведение менее активного образа жизни на всем ее протяжении может ускорить потерю когнитивных функций¹¹ из-за более низкого «когнитивного резерва» (способности мозга выдерживать ущерб, причиняемый старением и/или заболеваниями)¹². Некоторые новые данные свидетельствуют о том, что уход из «реального мира» и предпочтение ему виртуального пространства может сходным образом способствовать неблагоприятным нейрокогнитивным изменениям. К примеру, недавнее рандомизированное контролируемое исследование¹³ выявило, что шестинедельное участие в ролевой онлайн-игре вызвало значительные потери серого вещества орбитофронтальной коры — зоны мозга, задействованной в контроле над импульсами и принятии решений. Впрочем, в исследовании не было показано, насколько эти результаты специфичны именно для онлайн-игр, а не для обычного пользования Интернетом. Тем не менее, это повышает вероятность того, что различные способы использования Интернета могут по-разному влиять на мозг и когнитивные процессы — как негативным, так и положительным образом. Это может иметь особое значение применительно к развитию мозга детей и подростков, поскольку многие когнитивные процессы (в особенности те, которые связаны с высшими исполнительными функциями и социальным познанием) не являются исключительно врожденными, а скорее сильно зависят от факторов внешней среды¹⁴.

Хотя данное предположение возникло лишь недавно, оно привело к появлению значительного числа исследований, нацеленных на эмпирическое изучение множества возможных путей воздействия Интернета на структуру нашего мозга, его функционирование и когнитивное развитие. В частности, большинство существующих исследований можно разделить на три специфические группы, в рамках которых изучается влияние Интернета на: а) внимание (т.е. то, как постоянный приток онлайн-информации, запросов и уведомлений, конкурирующих за наше внимание, может заставлять нас распределять концентрацию между несколькими потоками входящей информации, — и какие последствия это может иметь при решении задач, требующих переключения внимания; с одной стороны, либо удержания внимания — с другой); б) память и познание (т.е. то, в какой степени мы полагаемся на Интернет как на основной информационный ресурс, и как уникальные особенности онлайн-доступа к информации могут влиять на то, как мы фиксируем информацию в своей памяти и насколько ценим наши собственные знания; в) социальное познание (наряду с личными и общественными последствиями все большего встраивания наших социальных связей, взаимодействий и статусов в онлайн-мир).

В этом новейшем обзоре мы представляем ведущие на сегодняшний день гипотезы касательно возможного изменяющего воздействия Интернета на данные когнитивные процессы, с соответствующим рассмотрением того, насколько эти гипотезы подтверждаются последними

результатами исследований в областях психологии, психиатрии и нейровизуализации. Таким образом, мы собираем воедино актуальные доказательные данные, полученные из различных исследовательских областей, чтобы представить обновленные концепции того, как Интернет влияет на наш мозг и когнитивную деятельность. Помимо этого ввиду того, что на сегодняшний день исследования были сфокусированы только на конкретных возрастных группах, мы рассматриваем воздействие Интернета на мозг человека на протяжении всей жизни. В частности, мы исследуем то, как потенциальные полезные/негативные эффекты тесной взаимосвязи Интернета с когнитивными процессами могут различаться у детей и пожилых людей. Наконец, мы указываем на наиболее значимые пробелы в имеющейся литературе, чтобы обозначить ключевые приоритеты для будущих исследований с целью поиска новых идей для минимизации негативного воздействия Интернета и, одновременно с этим, — для наиболее выгодного использования благотворных аспектов этой новой возможности нашей жизни для нейрокогнитивных процессов.

«ЦИФРОВЫЕ ОТВЛЕЧЕНИЯ»: ПОХИЩЕНИЕ ВНИМАНИЯ В ПОТОКЕ ИНФОРМАЦИИ?

Как Интернет захватывает и удерживает наше внимание?

Интернет поглощает существенную долю нашего внимания на повседневной основе. Подавляющее большинство взрослых выходят в Интернет каждый день, а более четверти сообщают, что находятся онлайн «практически постоянно»². Из них каждый пятый взрослый американец сейчас пользуется Интернетом исключительно через смартфон¹. Важно отметить, что внедрение мобильных устройств с поддержкой Интернета также способствовало сокращению «цифрового разрыва», который ранее был характерен для стран с низким и средним уровнем дохода¹⁵. Объем и частота использования Интернета достигают наибольшего масштаба среди молодежи. Большинство живущих сегодня взрослых стали свидетелями начала перехода от общества «без Интернета» к обществу «всеобщего Интернета». Однако более молодое поколение (именуемое «цифровыми аборигенами»¹⁶) выросло уже полностью в «мире, подключенном к Интернету», особенно это касается развитых стран. Как следствие, «цифровые аборигены» часто первыми перенимают новые онлайн-технологии по мере их появления¹⁶ и активно пользуются всеми существующими возможностями Интернета. Например, 95% подростков в США имеют доступ к смартфону, а 45% находятся в сети «почти постоянно»³.

Множество факторов способствует стремительному внедрению и широкому использованию Интернет-технологий во всем мире. Отчасти это объясняется тем, что Интернет стал неотъемлемым, повсеместным и высокофункциональным аспектом современной жизни. К примеру, пользование Интернетом в настоящее время тесно связано с образованием, путешествиями, общением, торговлей, а также с работой большинства учреждений. Наряду с прагматическими целями использования Интернет также предлагает бесконечное число возможностей для досуга и развлечений посредством подкастов, электронных книг, видео, потокового просмотра фильмов и игр. Однако способность Интернета захватывать и удерживать внимание обусловлена не только качеством медиаконтента, доступного онлайн. Скорее, это также связано с изначальной концепцией дизайна и презентации онлайн-мира. Одним из таких примеров является самоподдерживающийся «механизм аттракции»: в то время как объекты Интернета, не сумевшие привлечь к себе внимание, быстро тонут в море посту-

пающей информации, успешные примеры рекламы, статей, приложений или чего-либо, чему удастся захватить наше внимание (даже поверхностно), фиксируются (через данные о кликах и прокрутках), продвигаются (через онлайн-репосты), а затем распространяются и выходят в тренды. Вместе с этим, ведущие технологические компании обвинялись в том, что они намеренно используют для собственной выгоды аддиктивный потенциал Интернета путем изучения, тестирования и совершенствования наиболее привлекающих внимание аспектов своих веб-сайтов и приложений с целью обеспечить чрезвычайно высокий уровень вовлеченности аудитории без должной заботы о благополучии пользователей¹⁷.

Более того, даже в те моменты, когда Интернет не используется для какой-либо конкретной цели, смартфоны породили широко распространившуюся и ставшую типичной привычку: непродолжительно, но регулярно проверять свое устройство на предмет поступления информации из новостей, социальных сетей или от личных контактов¹⁸. Предположительно, эти привычки стали результатом поведенческого подкрепления «информационного вознаграждения», незамедлительно получаемого при проверке устройства¹⁹, что, вероятно, задействует кортикостриатальную дофаминергическую систему из-за своей легкой доступности²⁰. Режим переменного подкрепления, свойственный привычке проверять устройство, может способствовать дальнейшему закреплению этого компульсивного поведения²¹.

Когнитивные последствия от захвата внимания Интернетом

Беспрецедентная способность Интернета захватывать наше внимание обуславливает острую необходимость в выявлении воздействия, которое это может оказывать на наши мыслительные процессы и благосостояние. Уже сейчас поставщики образовательных услуг начинают отмечать пагубное влияние Интернета на внимание детей, причем более 85% учителей придерживаются мнения о том, что «современные цифровые технологии формируют поколение, которое легко отвлечься»²². Основная гипотеза о том, как Интернет влияет на наши способности к концентрации внимания, связана с использованием гиперссылок, уведомлений и запросов, создающих неограниченный поток различных видов цифрового мультимедиа, что побуждает нас взаимодействовать с несколькими источниками входящей информации одновременно, однако лишь на поверхностном уровне, по поведенческому шаблону, именуемому «медиамногзадачность»^{23,24}.

Фундаментальное исследование, проведенное Ophir и соавторами²⁵, было одним из первых, где изучалось устойчивое влияние медиамногзадачности на когнитивные способности. Это было одномоментное исследование с участием людей, которые практиковали медиамногзадачность «высокого уровня» (т.е. регулярную и активную), в сравнении с теми, кто этого не делал. Когнитивное тестирование двух групп привело к удивительному на тот момент выводу: те, кто склонен к медиамногзадачности «высокого уровня», показали худшие результаты в тестах на переключение между задачами, чем люди из другой группы, – вопреки ожиданиям авторов, что «дополнительная практика» регулярной медиамногзадачности обеспечивает когнитивное преимущество в ситуациях, требующих переключения между задачами. Более тщательный анализ результатов позволил предположить, что затрудненная способность к переключению между задачами у людей со склонностью к медиамногзадачности высокого уровня была обусловлена их выраженным свойством отвлекаться на несущественные раздражители внешней среды²³.

С тех пор, как были получены эти первые данные, влияние медиамногзадачности на когнитивную деятельность стало подвергаться все более пристальному изучению, поскольку дальнейшее появление разнообразных форм развлечений и занятий, доступных в онлайн-мире, способно расширить наши возможности (и усилить соблазн) использования медиамногзадачности²⁵ даже в рамках одного устройства. К примеру, Yeykelis и соавторы²⁶ определяли медиамногзадачность у участников при переключении между различными типами медиаконтента в Интернете с использованием только одного устройства (персонального ноутбука) и обнаружили, что переключение происходит с частотой в 19 секунд, причем 75% всей информации на экране просматривается менее одной минуты. Измерение проводимости кожи в ходе исследования показало, что возбуждение усиливалось в течение нескольких секунд, предшествовавших переключению контента, достигая наивысшей точки в момент переключения, после чего следовал спад²⁶. Опять же это говорит о том, что стремление к переключению между разными окнами, открытию новых гиперссылок и выполнению новых поисков может быть обусловлено легкодоступными по своей природе информационными вознаграждениями, которые потенциально ожидают пользователя в потоке случайных медиаданных. В подтверждение этого исследование также показало, что, хотя переключение с контента, связанного с работой, на развлечения сопровождалось повышением возбуждения непосредственно перед переходом, не было замечено никакого предварительного скачка возбуждения в связи с переключением с развлекательного контента на рабочий²⁶.

Усиление озабоченности по поводу распространения медиамногзадачности с ростом повсеместности доступа в Интернет способствовало проведению дальнейших эмпирических исследований. Они привели к противоречивым выводам: некоторые не смогли обнаружить каких-либо неблагоприятных воздействий на внимание²⁷, в то время как другие указывают на то, что медиамногзадачность может быть связана даже с усилением активности других аспектов когнитивной деятельности, таких как мультисенсорная интеграция²⁸. Тем не менее в литературе в целом скорее отмечается, что те, кто регулярно и много пребывает в режиме медиамногзадачности в своей повседневной жизни, хуже справляются с различными когнитивными задачам, чем те, кто этого не делает, особенно в том, что требует удержания внимания²⁵.

Исследования с визуализацией пролили свет на нейронные различия, которые могут объяснить данные когнитивные нарушения. Функционально те, для кого характерна медиамногзадачность высокого уровня, хуже выполняют задачи, связанные с отвлечением внимания, хотя у них и наблюдается усиленная активность в правых префронтальных областях²⁹. Поскольку правые префронтальные области обычно активируются в ответ на отвлекающие раздражители, наблюдаемое усиление вовлечения этих областей наряду с более низкими показателями деятельности позволяют предположить, что людям, практикующим медиамногзадачность высокого уровня, требуется больше когнитивных усилий для поддержания концентрации при столкновении с отвлекающими раздражителями²⁹. В структурном отношении активное использование Интернета³⁰ и медиамногзадачность высокого уровня³¹ ассоциированы с понижением содержания серого вещества в префронтальных областях, отвечающих за способность к поддержанию целей перед лицом отвлекающих факторов (таких как правый лобный полюс и передняя поясная кора). Впрочем, данные на сегодняшний день следует интерпретировать с осторожностью, так как различные факторы, искажающие результат, могут влиять на итоги этих одномоментных

исследований с визуализацией. Хотя различия сохраняются при контрольном условии обычного пользования цифровой информацией и других простых факторов, искажающих результат (возраст, пол и т. д.), необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, специфичны ли наблюдаемые нейронные различия именно для медианногозадачности высокого уровня в сравнении с невысоким уровнем или же они фактически обусловлены более широкими различиями в образе жизни двух групп.

Принимая во внимание количество времени, которое люди сегодня проводят в режиме медианногозадачности при пользовании персональными электронными устройствами, все более актуальным становится изучение не только устойчивых изменений, возникающих у тех, кто интенсивно практикует медианногозадачность высокого уровня, но также и острого эффекта для текущих когнитивных способностей. Метаанализ с включением 41 исследования продемонстрировал, что работа в режиме многозадачности ассоциирована со значительно более низкими показателями общей когнитивной деятельности, с размером эффекта от умеренного до высокого (d Коэна = $-0,71$, 95% ДИ: от $-0,86$ до $-0,57$). Это было подтверждено в более поздних исследованиях, показавших, что даже краткосрочное взаимодействие с онлайн-средой с большим количеством гиперссылок (например, онлайн-шопинг в течение 15 минут) вызывает продолжительное снижение объема внимания после выхода из сети, в то время как чтение журнала не способствует возникновению такого дефицита³².

В целом имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что взаимодействие в режиме многозадачности с цифровым медиа-контентом не улучшает наши навыки многозадачности в других условиях – и фактически может вызывать ухудшение данной когнитивной возможности за счет снижения нашей способности игнорировать отвлекающие внешние факторы. Многие исследования многозадачности до настоящего времени были сфокусированы на персональных компьютерах. Однако смартфон-технологии могут даже сильнее побуждать людей практиковать медианногозадачность из-за большого числа входящих запросов по e-mail, личных сообщений и уведомлений из социальных сетей, которые всплывают как во время, так и вне использования устройства. Таким образом, наряду с установлением долгосрочных эффектов медианногозадачности будущие исследования должны выявить, как постоянная многозадачность, ставшая возможной благодаря мобильным устройствам с выходом в Интернет, может влиять на повседневное функционирование посредством острых, но происходящих с высокой регулярностью эффектов.

Более того, как непосредственные, так и хронические эффекты медианногозадачности сравнительно слабо изучены у детей и подростков, которые являются главными пользователями данных технологий³³ и находятся в фазе развития, имеющей важнейшее значение для окончательного формирования высших когнитивных способностей¹⁴. Первое лонгитюдное исследование медианногозадачности у молодежи недавно выявило, что регулярно практикуемая многозадачность выступает предиктором развития дефицита внимания прежде всего в раннем подростковом возрасте, однако не в более позднем³⁴. В дополнение к этому интенсивная медианногозадачность в детстве и подростковом возрасте также может оказывать косвенное негативное влияние на когнитивное развитие из-за снижения учебной и социальной активности, а также нарушения сна³⁵ и сокращения способности задействовать творческое мышление^{36,37}. Очевидно, что требуются дальнейшие исследования, чтобы надлежащим образом определить последствия глобальной компьютеризации для когнитивного раз-

вития детей и выработать практические пути для минимизации любого возможного неблагоприятного воздействия от этого.

«i-ФОРМАЦИЯ»: НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РЕАКЦИИ НА СБОР ИНФОРМАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ИНТЕРНЕТА

Интернет и трансактивная память

В ответ на вопрос «Как Интернет изменил вашу жизнь?» обычно называются возможность завести новых друзей, возрождение старой дружбы, учеба онлайн, поиск романтического партнера, новые карьерные возможности, шопинг и путешествия³⁸. Тем не менее, наиболее распространенным ответом является утверждение, что для людей Интернет «изменил возможности доступа к информации»³⁸. Действительно, впервые в истории человечества большинство населения развитого мира имеет доступ практически к любой фактологической информации буквально на кончиках своих пальцев.

Наряду с очевидными преимуществами эта уникальная ситуация также создает перспективу того, что Интернет в конечном счете сведет на нет или заместит собой потребность в определенных системах памяти человека – особенно это касается аспектов «семантической памяти» (т.е. памяти на факты), которые в некоторой степени независимы от остальных типов памяти человеческого мозга³⁹. Изначально на то, что получение информации при помощи Интернета влияет на обычные процессы памяти, указали Spagrow и соавторы⁴⁰, продемонстрировав, что возможность онлайн-доступа к информации создает ситуацию, когда люди скорее помнят то, где можно получить факты, а не факты сами по себе, что свидетельствует о том, что люди быстро становятся зависимы от Интернета, когда дело касается поиска информации.

Можно говорить о том, что это не исключительное свойство Интернета, а скорее лишь пример того, как онлайн-мир выступает в форме внешней памяти, или «трансактивной памяти»^{40,41}. Трансактивная память была неотъемлемой частью человеческого общества на протяжении тысячелетий и означает явление, при котором люди предпочитают сообщить информацию другим людям в рамках своей семьи, сообщества и т.п., так что они в итоге помнят лишь источник знания, а не пытаются хранить всю информацию сами⁴¹. Хотя использование систем трансактивной памяти имеет преимущество для группы, оно снижает способность индивида вспомнить специфику хранимой вовне информации⁴². Это может быть связано с тем, что некоторые используют трансактивную памятью для «когнитивной разгрузки», подспудно ограничивая собственный объем когнитивных ресурсов для запоминания данной информации, так как знают, что впоследствии она будет доступна из внешнего источника. Этот феномен был продемонстрирован в различных контекстах, включая работу в команде⁴³ и другие «не-Интернет-технологии» (например, фотографирование, которое ограничивает память людей о тех объектах, которые они фотографировали)⁴⁴.

Тем не менее, становится ясно, что Интернет все же представляет собой нечто совершенно новое и отличающееся от прежних систем трансактивной памяти^{45,46}. Важнее всего то, что Интернет, видимо, пытается обойти «транзакционный» аспект, присущий другим формам когнитивной разгрузки, двумя путями. Во-первых, Интернет не возлагает на пользователя никакой ответственности за сохранение уникальной информации, на которую могли бы полагаться другие (как это обычно требуется в человеческом обществе)⁴⁵. Во-вторых, в отличие от других ресурсов трансактивной памяти, Интернет предстает в качестве еди-

ноличного источника, ответственного за хранение и выдачу всей фактологической информации в виртуальном виде, тем самым от людей не требуется помнить ни о том, какая именно информация хранится во внешнем источнике, ни даже о том, где она размещена. Таким образом, Интернет приобретает характер «суперстимула»⁴⁶ для транзактивной памяти, делая ненужными все другие варианты для когнитивной разгрузки (включая книги, друзей, сообщество), так как они не выдерживают конкуренции с новыми возможностями для внешнего хранения и получения информации, которые дает Интернет.

Как суперстимул взаимодействует с обычной когнитивной деятельностью?

К сожалению, оперативный способ извлечения и постоянная доступность информации, обеспечиваемые Интернетом, необязательно ведут к лучшему использованию получаемой информации. Например, в экспериментальном исследовании⁴⁷ было выявлено, что люди, перед которыми стояла задача найти определенную информацию в Интернете, справились с заданием по поиску информации быстрее, чем те, кто пользовался энциклопедиями в печатном виде, но впоследствии были менее способны точно вспомнить эту информацию.

В ходе работы над заданиями по поиску информации в Интернете и в энциклопедиях выполнялась функциональная магнитно-резонансная томография для исследования активации в вентральном и дорсальном потоках. Эти регионы называют потоками «что» и «где» соответственно, что указывает на их роли в хранении либо конкретной информации (вентральный поток), либо данных о внешнем местонахождении (дорсальный поток) входящей информации⁴⁷. Хотя не было обнаружено различий в активации дорсального потока, результаты показали, что сниженная способность вспомнить информацию, полученную из Интернета, в сравнении с информацией из энциклопедии была связана со снижением активации вентрального («что») потока во время сбора информации онлайн. Эти данные дополнительно подтверждают предположение, изначально выдвинутое Спраггоу и соавторами⁴⁰, что получение информации при помощи Интернета, несмотря на преимущество в скорости, может недостаточным образом задействовать регионы головного мозга, отвечающие за долговременное сохранение информации.

Способность онлайн-поиска информации оказывать устойчивое воздействие на наши когнитивные процессы изучалась в серии исследований по установлению в режиме «до и после» изменений в результате шестидневного тренинга по поиску информации в Интернете. В этих исследованиях молодым взрослым людям давались задания по выполнению поиска в Интернете в течение одного часа в день, и они проходили множество когнитивных и нейровизуализационных тестов до и после тренинга. Как показали результаты, участие в тренинге по поиску информации в Интернете в течение шести дней вызвало снижение регионарной гомогенности и функциональной связности областей мозга, задействованных в формировании и извлечении знаний из долговременной памяти (к примеру, височной извилины)⁴⁸. Это указывает на то, что опора на онлайн-поиск может затруднять извлечение сведений из памяти из-за снижения функциональной связности и синхронизации соответствующих регионов мозга⁴⁸. Более того, когда участники тренинга по прошествии шести дней столкнулись с новыми вопросами, после тренинга они сами регистрировали у себя порывы использовать Интернет для того, чтобы найти ответы на них, что сопровождалось вовлечением префронтальных областей мозга, участвующих в поведенческом и импульсном конт-

роле⁴⁹. Такое повышенное стремление полагаться на поиск в Интернете для получения новой информации было воспроизведено в последующих исследованиях⁵⁰ и согласуется с природой Интернета как «суперстимула», потенциально указывая на то, что онлайн-сбор информации быстро делает людей зависимыми от этого способа при столкновении с неизвестными вопросами.

Впрочем, несмотря на вероятные отрицательные последствия для обычной «офлайн»-памяти, по итогам шестидневного тренинга участники научились более эффективно использовать Интернет для получения информации, так как они стали быстрее выполнять задания на поиск без ущерба для точности⁵¹. Тренинг поиска также способствовал повышению целостности белого вещества трактов волокон, соединяющих фронтальную, затылочную, теменную и височную доли, значительно более выраженной, чем при контрольном условии, когда поиск не выполнялся⁵². В других исследованиях также было обнаружено, что когнитивная разгрузка при помощи электронных устройств улучшает способность людей фокусироваться на аспектах, не подлежащих немедленному извлечению из памяти, и тем самым лучше помнить их в будущем⁵³.

Эти результаты, похоже, свидетельствуют в пользу зарождающихся гипотез о том, что использование Интернета для хранения фактологической памяти в целом может дать когнитивные преимущества в других сферах, вероятно, за счет «высвобождения» когнитивных ресурсов⁵⁴, что позволит использовать вновь доступные нам когнитивные способности для более амбициозных начинаний, чем это было возможно ранее⁴⁵. Исследователи, поддерживающие эту точку зрения, указывают на многочисленные области коллективной деятельности человека, которые уже подверглись преобразованию благодаря Интернету как суперстимулу для транзактивной памяти, такие как образование, журналистика и даже наука⁵⁵. По мере дальнейшего развития онлайн-технологий (в особенности «носимых» устройств) можно допустить, что преимущества Интернета для производительности, которые уже заметны на уровне социума, в конечном итоге могут быть интегрированы с самими индивидами, что позволит выйти на новые уровни когнитивного функционирования⁵⁶.

Тем не менее, к сожалению, более «отрезвляющие» данные в отношении ближайшей перспективы достичь новых вершин человеческого интеллекта благодаря повсеместному доступу в Интернет были предоставлены Ваг и соавторы⁵⁷, которые выявили, что люди с аналитическим складом мышления, имеющие более высокие когнитивные способности, фактически реже пользуются своими смартфонами как средством транзактивной памяти в повседневных ситуациях, чем те, кто не обладает аналитическим складом ума. Помимо этого ограниченное использование смартфонов людьми с аналитическим складом ума по сравнению с не имеющими его оказалось специфичным именно для онлайн-поиска информации, без различий по пользованию социальными сетями или развлекательными ресурсами, что указывает на то, что разница, вероятно, связана с тем, что Интернет способствует углублению «когнитивной скудности» у тех, кто менее склонен к аналитическому мышлению⁵⁷.

Вместе с этим, растущая зависимость от Интернета в информационном плане может приводить к тому, что у людей «размывается грань» между их собственными способностями и возможностями их электронных устройств⁵⁸. В серии экспериментов Fisher и соавторы⁵⁹ исследовали, как Интернет влияет на собственную оценку нами своих знаний. Результаты показали, что выполнение онлайн-поисков повышает наше ощущение того, как много мы знаем, хотя иллюзия собственного знания возникает лишь применительно к тем областям, в которых Интернет может

«заполнить пробелы» для нас. Эксперименты также проиллюстрировали, как быстро люди интернализируют внешние знания из Интернета как свои собственные – так, что даже непосредственно после использования Интернета для поиска ответов на тестовые вопросы участники связывали улучшение качества своих объяснений с «повышенной активностью мозга». Относительно недавние исследования показали, что иллюзии собственного знания сходным образом появляются при использовании смартфонов для получения информации онлайн⁵⁸. По мере того как люди становятся все больше связаны со своими персональными электронными устройствами (которые еще и всегда доступны), кажется неизбежным, что граница между собственными возможностями и возможностями Интернета будет стираться все сильнее, что потенциально может привести к формированию устойчивой иллюзии того, что «знания шире, чем на самом деле», у большой части населения.

В целом, Интернет определенно может выступать в качестве «суперстимула» для трансактивной памяти, что уже меняет то, как мы храним и извлекаем знания и даже какую ценность им придаем. Однако, учитывая, что популярные онлайн-источники информации, таким как Google и Wikipedia, меньше 20 лет, в настоящее время невозможно оценить, как это в конечном счете способно отразиться на долгосрочных изменениях в структуре и функционировании человеческого мозга. Вместе с тем, наша постоянная связь с онлайн-миром через персональные устройства (например, смартфоны) наряду с зарождающимся потенциалом для более прямой интеграции посредством носимых устройств, безусловно, намекает на то, что со временем мы будем все больше зависеть от Интернета в плане фактологической информации. Кроме того, в то время как упомянутые выше исследования фокусировались на фактологическом знании, Интернет сегодня становится суперстимулом и для пространственной информации, обеспечивая постоянный доступ к онлайн-картам и глобальным системам определения местоположения. Так как пространственная память в какой-то степени независима от семантической памяти мозга человека⁶⁰, в последующих работах нужно исследовать все то многообразие аспектов, в которых активное использование этих внешних систем памяти может сокращать, расширять или изменять наши когнитивные возможности.

СОЦИАЛЬНЫЕ СЕТИ В ИНТЕРНЕТЕ: НЕНАСТОЯЩИЕ СВЯЗИ ИЛИ ЛОЖНАЯ ДИХОТОМИЯ?

Социальность человека в онлайн-мире

Социальные взаимоотношения и чувство связи с другими – важные факторы счастья и снятия стресса^{61,62}, психического и физического благополучия^{63,64} и даже смертности⁶⁵. За последнее десятилетие доля социальных взаимодействий человека, происходящих онлайн через социальные сети (например, Facebook, Instagram, Twitter), стремительно возросла^{66,67}, и наша связь с этими ресурсами теперь тесно переплетается с офлайн-миром. Последствия этого для реального мира, вероятно, лучше всего иллюстрируются той решающей ролью, которую социальные сети сыграли в многочисленных глобальных событиях, включая предполагаемый запуск и усиление лондонских беспорядков, движение «Захвати!» (the Occupy movement)⁶⁸ и даже Арабскую весну⁶⁹, вместе с потенциальным влиянием на итоги референдума о членстве Великобритании в Европейском союзе («брексит»)⁷⁰ и выборы 2016 года в США⁷¹. Несомненно, понимание перехода от взаимодействий в реальном мире в виртуальную социальную

среду (и наоборот) имеет значение практически для всех аспектов жизни.

Наша мотивация при использовании социальных сетей во многом схожа с инстинктивными желаниями, характерными для социальных взаимодействий в «реальном мире», так как люди стремятся к онлайн-социальности для обмена информацией и идеями, а также поиска социальной поддержки и дружбы⁷². Тем не менее, задействуют ли эти виртуальные взаимодействия человеческий мозг аналогичным образом, как и при социализации в реальном мире, остается предметом споров с начала века⁷³. Хотя было бы весьма полезно, если бы социальные сети могли удовлетворить безусловные человеческие потребности в социальной связи, может оказаться так, что различие между онлайн- и реальной средой столь велико, что в управлении двумя этими областями задействованы совершенно разные когнитивные структуры^{74,75}.

Как онлайн-среда влияет на наши фундаментальные социальные структуры?

Для изучения нейровизуализационных коррелятов реальной и онлайн-среды в фундаментальном исследовании Kana и соавторов⁷⁴ учитывались размер сети социальных связей в реальном мире, онлайн-социальность (например, друзья на Facebook) и магнитно-резонансная томография 125 участников. Результаты показали, что как размер сети социальных связей реального мира, так и количество друзей на Facebook были в значительной степени связаны с размером миндалевидного тела. Поскольку ранее было установлено, что данный регион мозга имеет ключевую значимость для социального познания и размера сети социальных связей⁷⁶, эти результаты дают убедительные аргументы в пользу взаимосвязи онлайн-социальности и социальности в реальном мире на уровне мозга человека.

Впрочем, эти авторы также обнаружили, что объем серого вещества в других регионах мозга (в частности, в задних областях средней височной извилины и верхней височной борозды, а также правой энторинальной области коры) был связан с количеством друзей на Facebook у участников исследования, но не имел отношения к их сети социальных связей в реальном мире. Это указывает на то, что некоторые специфические особенности социальных сетей задействуют те аспекты мозга, которые не имеют первостепенного значения для социальных условий реального мира. К примеру, свойство онлайн-сетей побуждать нас поддерживать множество слабых социальных связей, основанных на тысячах связей лиц и имен, может требовать мощных возможностей ассоциативной памяти, которые обычно не нужны для социальных связей в реальном мире (поскольку они включают в себя меньшее число отношений, но зато более близких)⁷⁴. Так как формирование ассоциативной памяти на связки имен и лиц задействует правую энторинальную область коры^{77,78}, это объясняет исключительное соотношение этого региона с размером сети социальных связей в онлайн-мире (но не в реальном)⁷⁴.

В самом деле, одним из ключевых различий, способных разграничить то, как мозг обрабатывает онлайн- и реальную социальную среду, может быть предоставляемая Интернетом уникальная возможность для людей поддерживать связь и одновременно взаимодействовать с множеством «друзей»^{79,80}. Эмпирическая проверка этой гипотезы – одно из самых перспективных направлений для исследований, базирующихся на изучении фундаментальных сходств и различий между двумя этими социальными мирами на биологическом уровне⁶⁶. Если исходить из широкого определения понятия «друзья» (люди, которые поддерживают контакт и имеют эмоциональную связь), то можно выделить два наиболее заметных паттерна среди всего много-

образия социальных связей реального мира: а) в среднем у человека около 150 «друзей» (однако эта цифра может сильно отличаться у отдельных людей), и б) эти связи формируют пять иерархических уровней, которые составляют главные партнеры, интимные партнеры, лучшие друзья, близкие друзья и весь круг друзей с коэффициентом масштабирования около 3 (т.е. каждый кумулятивный уровень в три раза больше предыдущего) и, таким образом, имеют средние (кумулятивные/инклюзивные) значения размеров в 1,5, 5, 15, 50 и 150 каждый соответственно⁶⁶. Паттерны средней численности в 150 общих дружеских связей и составляющие их значения размеров пяти иерархических уровней отношений были зафиксированы для различных регионов, временных периодов и человеческих обществ, от обществ, занимающихся охотой и собирательством^{81,82}, исторических деревенских поселений⁸³, армий⁶⁶ и спецлагерей⁸⁴ до сетей личных связей современных европейцев⁸⁵.

Таким образом, учитывая беспрецедентные возможности в отношении численности социальных связей, предоставляемые социальными сетями в Интернете, и широкий контекст, на который это распространяется^{79,80}, кажется вероятным, что в этой необычной среде два этих независимых на первый взгляд аспекта сети социальных связей реального мира будут пересекаться. Однако недавние исследования подтвердили, что для непосредственного общения с друзьями, действий по размещению публикаций в социальных сетях, обмена сообщениями в Twitter, Facebook и даже пользования игровыми онлайн-платформами характерна примерно одинаковая средняя численность дружеских взаимодействий (около 150, несмотря на высокие отклонения), с одновременным сохранением аналогичных средних значений размеров пяти отдельных иерархических уровней отношений (определяемых на основании взаимного коммуникационного обмена)⁸⁶⁻⁸⁹. Таким образом, несмотря на специфику мира социальных сетей в Интернете, основополагающее функционирование социальной среды человека, видимо, практически не изменилось^{88,89}. Так что вполне возможно, что социальные связи, сформировавшиеся в онлайн-мире, обрабатываются сходным образом со связями из реального мира и, тем самым, имеют большой потенциал для того, чтобы быть перенесенными из Интернета и встроенными в социальность реального мира, включая наши социальные взаимодействия и воспринимаемые нами социальные иерархии, при этом не будучи ограниченными контекстом Интернета.

Движущие силы, которые поддерживают устойчивые структурные модели сетей социальных связей даже в условиях столкновения с колоссальным связующим потенциалом онлайн-мира, могут быть подробно объяснены посредством двух перекрывающихся механизмов. Во-первых, ограничения в отношении социального познания в человеческом мозге, по всей видимости, распространяются на все социальные контексты⁶⁶. Например, в реальном мире нам с большим трудом дается взаимодействие более чем с тремя людьми одновременно, и эта ограниченность внимания, похоже, срабатывает и в онлайн-мире^{90,91}. Этот факт согласуется с гипотезой о том, что обойти когнитивные ограничения, касающиеся социальных взаимоотношений, может быть трудно, даже если технологии предоставляют искусственную возможность для этого⁸⁸.

Второе условие, определяющее границы социальной активности, состоит в том, что простые основополагающие факторы могут объяснять социальные ограничения даже в онлайн-среде. Очевидно, что инвестирование в социальные отношения имеет свои временные рамки, и это может отражаться на устойчивых шаблонах, касающихся как числа, так и типов социальных связей^{93,94}. В соответствии с этим, анализ различных социальных контекстов показал, что ограничения по времени определяют число

социальных взаимодействий, в которые вовлечены люди, и то, как они распределяют свое время между различными типами отношений^{93,94}. Опять же, эти общие показатели взаимодействий схожи и для социальных сетей в Интернете^{87,88}.

В пользу вероятности того, что свойства всех социальных связей (как онлайн-, так и реальных) определяются базовыми основополагающими факторами, также свидетельствует исследование, показавшее, что похожая структура существует и в более простых социальных системах, таких как сообщества животных^{66,95}. К примеру, размеры и масштабность иерархических уровней дружеских связей, выявленные для онлайн- и реальных сетей социальных связей человека, были также обнаружены у дельфинов, слонов и разных видов приматов⁹⁶, а феномен, при котором люди начинали увеличивать и укреплять свои социальные связи после смерти своего друга с Facebook, также наблюдался у диких птиц, которые демонстрировали компенсаторную социальную активность вслед за пережитой потерей социального «собрата»⁹⁸.

В поддержку идеи, что наши социальные структуры находятся под управлением наших ограниченных когнитивных возможностей, имеется исследование, показавшее, что регионы мозга, отвечающие за индивидуальные различия в размерах сети социальных связей у людей, аналогичны и у макаков⁹⁹. Сильные доводы в пользу того, что простые основополагающие факторы (такие как время) определяют общие паттерны наших социальных взаимодействий, имеются в исследованиях, показавших, что полностью смоделированные на компьютере системы воспроизводят некоторые очевидные проблемы, характерные для социальных связей человека, даже при наблюдении достаточно простых правил^{100,101}. Так, агент-ориентированная модель сгенерировала иерархические социальные структуры сходным образом, как это сделал бы человек в условиях ограниченной по времени социальной активности¹⁰⁰.

В свете актуальных данных о том, как Интернет мог повлиять на человеческое мышление, связанное с социальными отношениями, нельзя отрицать, что онлайн-среда создает уникальный потенциал и контекст для социальной активности^{79,80,102,103}, в результате чего может задействоваться ряд когнитивных процессов и областей мозга, отличных от тех, что имеют отношение к среде реального мира^{74,75}. Тем не менее, если не брать во внимание эти сравнительно мелкие различия, представляется, что наш мозг обрабатывает онлайн- и реальные социальные связи на удивление похожим образом, что было продемонстрировано через общность когнитивных возможностей и простые основополагающие факторы, которые в конечном итоге управляют их фундаментальной структурой^{87,88}. Соответственно, социальный онлайн-мир имеет очень серьезное значение не только для оценивания и понимания человеческой социальности, но и для управления результатами социальных процессов в различных областях жизни.

Социальное когнитивное реагирование на социальный онлайн-мир

С учетом приведенных выше доводов, подходящей метафорой для взаимоотношений между онлайн-социальностью и социальностью реального мира может стать «новое игровое поле для прежней игры». Даже вне фундаментальной структуры новые исследования показывают, что нейрокогнитивный отклик на социальные ситуации в Интернете похож на возникающий в связи с взаимодействиями в реальной жизни. Например, отвержение, которое имело место в сети, повлекло за собой увеличение активности в регионах мозга, тесно связанных с социальным познанием и отвержением, переживаемыми в реаль-

ном мире (медиальная префронтальная кора¹⁰⁴), как у взрослых, так и у детей¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Впрочем, в «прежней игре», социальности человека, социальные сети в Интернете действуют в обход некоторых правил – возможно, в ущерб пользователям¹⁷. К примеру, в то время как в реальном мире принятие и отвержение часто носят неоднозначный характер и остаются открыты для самостоятельной их интерпретации, на платформах социальных сетей наша социальная успешность (или неуспешность) измеряется количественно, через прямые показатели в форме «друзей», «подписчиков» и «лайков» (или же потенциально болезненную их потерю/отсутствие)¹⁰⁷. Учитывая аддиктивный характер этой моментальной оценочной обратной связи, компании, управляющие социальными сетями, вполне могут использовать это в своих интересах для привлечения максимального числа пользователей¹⁷. Впрочем, все больше данных указывают на то, что опора на обратную связь в Интернете для поддержания самооценки может оказывать негативное влияние на молодых людей, в особенности имеющих низкий уровень социально-эмоционального благополучия, из-за большого числа эпизодов травмы в Интернете¹⁰⁸, усиления тревоги и депрессии^{109,110}, а также возрастания чувства социальной изоляции и отчуждения у тех, кто испытывает отвержение в сети¹¹¹.

Еще одно явление, общее для социального поведения человека как в онлайн-, так и в реальном мире, – это склонность к восходящим социальным сравнениям^{112,113}. В то время как они могут быть адаптивными и приносить пользу в обычных условиях среды¹¹², этот неочевидный когнитивный процесс также может попасть во власть искусственной среды, воспроизводимой в социальных сетях^{113,114}, где мы видим сверхуспешных людей, всегда стремящихся показать себя в наилучшем свете и даже использующих цифровую обработку фотографий для того, чтобы повысить свою физическую привлекательность. Вызывая зависимость от этих радикальных восходящих социальных сравнений (с которыми нечасто можно столкнуться в повседневной жизни), социальные сети могут спровоцировать нереалистичные ожидания от себя, что приводит к формированию нездорового образа тела и негативной Я-концепции, особенно у молодежи^{107,111,115,116}. Например, у подростков (в особенности девушек), которые проводят больше времени в социальных сетях и за использованием смартфонов, чаще наблюдаются проблемы психического здоровья, включая депрессию, чем у тех, кто больше времени уделяет занятиям «вне экрана»¹¹⁶, при этом пользование социальными сетями свыше 5 часов в день (против одного часа в день) ассоциировано с возрастанием на 66% риска одного эпизода суицида¹¹⁷.

Тем не менее, причинно-следственную связь между высоким уровнем использования социальных сетей и ухудшением психического здоровья в настоящий момент трудно установить, поскольку, вероятно, речь идет о сложном взаимодействии нескольких факторов, искажающих результат, среди которых сокращение времени сна и частоты очного общения, а также увеличение склонности к малоподвижному образу жизни и предполагаемое чувство одиночества^{116,118}. Однако, принимая во внимание активное использование социальных сетей среди молодежи, в будущих исследованиях необходимо детально изучить потенциальные отрицательные эффекты этого нового явления социальности для здоровья и благополучия, наряду с установлением движущих факторов, – так, чтобы была возможность внести корректировки на следующих этапах развития социальных сетей и обеспечить более позитивные результаты.

Тогда как молодые люди, имеющие психические расстройства, могут быть наиболее уязвимы к негативному воздействию социальных сетей, при надлежащем исполь-

зовании эти сети способны стать новой платформой для улучшения психического здоровья у данной части населения. В будущем социальные сети также могут применяться для поддержания непрерывного взаимодействия с базирующимися на Интернете видами вмешательства, с направленностью на ключевые (хотя зачастую игнорируемые) цели, такие как поддержание социальных связей, социальная поддержка и личная эффективность, для того, чтобы добиться устойчивых функциональных улучшений при тяжелых и сложных состояниях психического здоровья¹¹⁹. Для достижения этих целей основанные на социальных сетях вмешательства должны быть разработаны так, чтобы обеспечить вовлеченность пользователей с задействованием эффективных стратегий, доступных в рамках отрасли, основываясь при этом на этических принципах и прозрачности. К примеру, развивающиеся технологии, которые находят все более широкое применение в онлайн-маркетинге и технических компаниях, такие как обработка естественного языка, анализ тональности и машинное обучение, могут использоваться, скажем, для выявления тех, кто имеет повышенный риск суицида или рецидива¹²⁰, а также оптимизации поддержки, продолжительно оказываемой тем, кто в ней нуждается¹²¹. В дополнение к этому онлайн-системы смогут распознавать, какая именно помощь необходима человеку и в какой момент времени, и обеспечивать доступ к персонализированной помощи в режиме реального времени¹²¹.

В то время как использование вмешательств, базирующихся на социальных сетях, пока находится в стадии зарождения, пробные попытки указывают на то, что эти виды вмешательства безопасны, привлекательны для пользователей и обладают потенциалом для улучшения клинических и социальных исходов как у пациентов, так и у их родственников¹²²⁻¹²⁷. Тем не менее, онлайн-вмешательства пока не были приняты службами охраны психического здоровья^{128,129}. Основными причинами являются высокий уровень выбытия персонала, неудовлетворительный дизайн исследований, сокращающий трансляционный потенциал, и отсутствие консенсуса вокруг необходимых стандартов доказательств применительно к широкому использованию видов лечения посредством Интернета¹³⁰⁻¹³². В настоящее время предпринимаются усилия по выявлению долгосрочных эффектов первого поколения вмешательств, основывающихся на социальных сетях, для психических расстройств путем проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований^{133,134}. Наряду с этим клиническим применением представляется оправданным также разработать стратегии общественного здравоохранения для молодого населения, для того, чтобы избежать потенциальных неблагоприятных воздействий и негативных аспектов использования наиболее популярных социальных сетей.

ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По мере того как электронные технологии становятся все больше интегрированы в нашу повседневную жизнь, Интернет весьма умело захватывает наше внимание, одновременно с этим глобально меняя то, как люди получают информацию и поддерживают связь друг с другом. В этом обзоре мы выявили данные в поддержку нескольких гипотез, касающихся путей воздействия Интернета на наш мозг и когнитивные процессы, в частности того, что: а) многогранный поток поступающей информации побуждает нас к переключению внимания и «многозадачности», а не постоянному удержанию внимания; б) повсеместный и моментальный доступ к фактологической информации посредством Интернета вытесняет прежние транзактивные систе-

мы и потенциально – даже процессы собственной памяти; в) когнитивные процессы виртуального социального мира аналогичны когнитивным процессам реального мира и переплетаются с нашей социальностью в реальном мире, что дает возможность специфическим особенностям социальных сетей влиять на «реальную жизнь» непредсказуемыми способами.

Тем не менее, поскольку с момента, когда Интернет стал широко доступен, прошло менее 30 лет, долгосрочные эффекты еще предстоит выявить. В свете этого для будущих исследований представляется особенно важным установить, как Интернет влияет на нас на разных этапах жизни. К примеру, «цифровые отвлечения», обеспечиваемые Интернетом, и сверхвозможности для когнитивной разгрузки представляются далеко не идеальными условиями для становления высших когнитивных функций в критические периоды развития мозга у детей и подростков. Действительно, первые лонгитюдные исследования по этой теме обнаружили, что негативное влияние медиамногозадачности на внимание особенно выражено в раннем подростковом возрасте (даже в сравнении с более старшими подростками)³⁴, а также что высокая частота использования Интернета у детей на протяжении более чем 3 лет связана с последующим снижением вербального интеллекта, наряду с замедленным созреванием структур как серого, так и белого вещества¹³⁵.

С другой стороны, обратная ситуация может складываться для пожилых людей, испытывающих снижение когнитивных способностей, для них онлайн-среда может стать новым источником позитивной когнитивной стимуляции. Так, поиск в Интернете задействовал большую сеть нейронов, чем чтение печатного текста, у пожилых людей (55-76 лет), освоивших Интернет⁹. Более того, в экспериментальных исследованиях было выявлено, что компьютерные игры онлайн и на смартфоне могут замедлять возрастное снижение когнитивных способностей¹³⁶⁻¹³⁸. Тем самым Интернет может стать для взрослых новой и доступной платформой, которая позволит поддерживать когнитивное функционирование в преклонном возрасте. При этом ранее было установлено, что успешное поддержание когнитивных функций в старости зависит от усвоения и применения когнитивных стратегий, что может компенсировать возрастное ухудшение «исходных» способностей памяти¹³⁹. Под этим понималась оптимизация внутренних когнитивных процессов (например, посредством мнемонических стратегий) или использование когнитивной разгрузки в традиционном формате (составление списков, транзактивная память и пр.)¹³⁹. В то же время, по мере того как Интернет-технологии оказываются все больше встроенными в наши повседневные когнитивные процессы (за счет использования смартфонов, носимых устройств и т.д.), «цифровые аборигены» вполне могут разработать формы «онлайн-сознания» для стареющего мозга, посредством которых пожилые люди смогут больше пользоваться преимуществами транзактивной памяти на базе Интернета и другими вновь появляющимися онлайн-процессами для того, чтобы реализовывать (или даже превосходить) обычные возможности молодого мозга.

Хотя это – новая область для исследований, то же самое относится и к социальным аспектам онлайн-мира. В то время как молодые люди, похоже, особенно чувствительны к отвержению, влиянию сверстников и негативной обратной связи, которые могут иметь место в этом мире¹⁰⁷, пожилые люди в перспективе могут использовать социальные сети для того, чтобы избавиться от изоляции и, таким образом, продолжить извлекать для себя выгоду из разнообразных физических, психических и нейрокогнитивных преимуществ, ассоциируемых с социальными контактами⁷³. В совокупности появляющиеся исследования в этой

области уже указывают на то, что одни и те же виды использования Интернета могут оказывать различное воздействие на когнитивное и социальное функционирование в зависимости от того, на каком отрезке жизненного пути находится человек.

К лучшему это или к худшему, масштабный эксперимент, связанный с широким использованием Интернета мировым населением, уже идет. Необходим более детализированный анализ, чтобы лучше понять устойчивые последствия от такого взаимодействия с Интернетом для нашего общества. Это может включать в себя выявление частоты, продолжительности и видов использования Интернета в качестве стандартного элемента национальных проектов в области цифровых данных, к примеру, путем сбора интернет-данных (посредством считывания данных с устройств или же самоотчетов пользователей) в протоколы «биобанков». Если совместить это с расширенными генетическими, социодемографическими, нейровизуализационными данными и данными об образе жизни, полученными в ходе некоторых текущих проектов, у исследователей появится возможность установить влияние использования Интернета на психологическое благополучие и функционирование мозга всего населения (вместо имеющихся сегодня ограниченных выборочных обследований), с контролем многочисленных факторов, искажающих результат.

В целом, нынешний первоначальный этап внедрения Интернета в жизнь нашего общества – это исключительно важный период, чтобы начать тщательные и глубокие исследования того, как различные виды использования Интернета взаимодействуют с человеческим сознанием, чтобы максимизировать возможность обратить это новое явление нам на пользу и одновременно уменьшить его потенциальные негативные эффекты.

БЛАГОДАРНОСТИ

J. Firth поддерживается Blackmores Institute Fellowship. J. Sarris поддерживается Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Clinical Research Fellowship (APP1125000). B. Stubbs поддерживается the Health Education England и the National Institute for Health Research Integrated Clinical Academic Programme Clinical Lectureship (ICA-CL-2017-03-001). G.Z. Steiner поддерживается NHMRC-Australian Research Council (ARC) Dementia Research Development Fellowship (APP1102532). M. Alvarez-Jimenez поддерживается NHMRC Career Development Fellowship (APP1082934). C.J. Armitage поддерживается National Institute for Health Research (NIHR) Manchester Biomedical Research Centre и NIHR Greater Manchester Patient Safety Translational Research Centre. Мнения, выраженные в этой статье, принадлежат авторам и необязательно совпадают с мнениями упомянутых выше учреждений.

Библиография

1. Pew Research Center. Internet/broadband fact sheet. Pew Research Center, February 5, 2018.
2. Perrin A, Jiang J. About a quarter of US adults say they are 'almost constantly' online. Pew Research Center, March 14, 2018.
3. Anderson M, Jiang J. Teens, social media & technology 2018. Pew Research Center, May 31, 2018.
4. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427:311.
5. Osterhout L, Poliakov A, Inoue K et al. Second-language learning and changes in the brain. *J Neurolinguistics* 2008;21:509-21.
6. Scholz J, Klein MC, Behrens TE et al. Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neurosci* 2009;12:1370.
7. Draganski B, Gaser C, Kempermann G et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 2006;26:6314-7.
8. Gindrat A-D, Chytiris M, Balerna M et al. Use-dependent cortical processing from fingertips in touchscreen phone users. *Curr Biol* 2015;25:109-16.

9. Small GW, Moody TD, Siddarth P et al. Your brain on Google: patterns of cerebral activation during internet searching. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:116-26.
10. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-8.
11. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ et al. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 1999;14:245-63.
12. Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ et al. Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology* 2012;26:144-55.
13. Zhou F, Montag C, Sariyska R et al. Orbitofrontal gray matter deficits as marker of Internet gaming disorder: converging evidence from a cross-sectional and prospective longitudinal design. *Addict Biol* 2019;24:100-9.
14. Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci* 2005;9:60-8.
15. Kay M, Santos J, Takane M. mHealth: new horizons for health through mobile technologies. Geneva: World Health Organization, 2011.
16. Prensky M. Digital natives, digital immigrants part 1. *On the Horizon* 2001;9:1-6.
17. Alter A. Irresistible: the rise of addictive technology and the business of keeping us hooked. London: Penguin, 2017.
18. Wilcockson TD, Ellis DA, Shaw H. Determining typical smartphone usage: what data do we need? *Cyberpsychol Behav Soc Networking* 2018;21:395-8.
19. Oulasvirta A, Rattenbury T, Ma L et al. Habits make smartphone use more pervasive. *Pers Ubiquit Comput* 2012;16:105-14.
20. McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G et al. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004;306:503-7.
21. Skinner BF. Operant behavior. *Am Psychol* 1963;18:503-15.
22. Purcell K, Rainie L, Heaps A et al. How teens do research in the digital world. Pew Research Center, November 1, 2012.
23. Ophir E, Nass C, Wagner AD. Cognitive control in media multitaskers. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:15583-7.
24. Loh KK, Kanai R. How has the Internet reshaped human cognition? *Neuroscientist* 2016;22:506-20.
25. Uncapher MR, Wagner AD. Minds and brains of media multitaskers: current findings and future directions. *Proc Natl Acad Sci* 2018;115:9889-96.
26. Yeykelis L, Cummings JJ, Reeves B. Multitasking on a single device: arousal and the frequency, anticipation, and prediction of switching between media content on a computer. *J Commun* 2014;64:167-92.
27. Ralph BC, Thomson DR, Cheyne JA et al. Media multitasking and failures of attention in everyday life. *Psychol Res* 2014;78:661-9.
28. Lui KF, Wong AC. Does media multitasking always hurt? A positive correlation between multitasking and multisensory integration. *Psychon Bull Rev* 2012;19:647-53.
29. Moissala M, Salmela V, Hietajärvi L et al. Media multitasking is associated with distractibility and increased prefrontal activity in adolescents and young adults. *NeuroImage* 2016;134:113-21.
30. Kühn S, Gallinat J. Brains online: structural and functional correlates of habitual Internet use. *Addict Biol* 2015;20:415-22.
31. Loh KK, Kanai R. Higher media multi-tasking activity is associated with smaller gray-matter density in the anterior cingulate cortex. *PLoS One* 2014;9:e106698.
32. Peng M, Chen X, Zhao Q et al. Attentional scope is reduced by Internet use: a behavior and ERP study. *PLoS One* 2018;13:e0198543.
33. Rideout VJ. The Common Sense census: media use by tweens and teens. San Francisco: Common Sense Media Inc., 2015.
34. Baumgartner SE, van der Schuur WA, Lemmens JS et al. The relationship between media multitasking and attention problems in adolescents: results of two longitudinal studies. *Hum Commun Res* 2017;44:3-30.
35. van Der Schuur WA, Baumgartner SE, Sumter SR et al. The consequences of media multitasking for youth: a review. *Comput Human Behav* 2015;53:204-15.
36. Altmann EM, Trafton JG, Hambrick DZ. Momentary interruptions can derail the train of thought. *J Exp Psychol Gen* 2014;143:215-26.
37. Baird B, Smallwood J, Mrazek MD et al. Inspired by distraction: mind wandering facilitates creative incubation. *Psychol Sci* 2012;23:1117-22.
38. Colley A, Maltby J. Impact of the Internet on our lives: male and female personal perspectives. *Comput Human Behav* 2008;24:2005-13.
39. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE et al. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997;277:376-80.
40. Sparrow B, Liu J, Wegner DM. Google effects on memory: cognitive consequences of having information at our fingertips. *Science* 2011;333:776.
41. Wegner DM. Transactive memory: a contemporary analysis of the group mind. In: Mullen B, Goethals GR (eds). *Theories of group behavior*. Basel: Springer Nature, 1987:185-208.
42. Liang DW, Moreland R, Argote L. Group versus individual training and group performance: the mediating role of transactive memory. *Pers Soc Psychol Bull* 1995;21:384-93.
43. Lewis K, Herndon B. Transactive memory systems: current issues and future research directions. *Organ Sci* 2011;22:1254-65.
44. Henkel LA. Point-and-shoot memories: the influence of taking photos on memory for a museum tour. *Psychol Sci* 2014;25:396-402.
45. Wegner DM, Ward AF. The internet has become the external hard drive for our memories. *Sci Am* 2013;309:58-61.
46. Ward AF. Supernormal: how the Internet is changing our memories and our minds. *Psychol Inq* 2013;24:341-8.
47. Dong G, Potenza MN. Behavioural and brain responses related to Internet search and memory. *Eur J Neurosci* 2015;42:2546-54.
48. Liu X, Lin X, Zheng M et al. Internet search alters intra- and inter-regional synchronization in the temporal gyrus. *Front Psychol* 2018;9:260.
49. Wang Y, Wu L, Luo L et al. Short-term Internet search using makes people rely on search engines when facing unknown issues. *PLoS One* 2017;12:e0176325.
50. Storm BC, Stone SM, Benjamin AS. Using the Internet to access information inflates future use of the Internet to access other information. *Memory* 2017;25:717-23.
51. Dong G, Potenza MN. Short-term Internet-search practicing modulates brain activity during recollection. *Neuroscience* 2016;335:82-90.
52. Dong G, Li H, Potenza MN. Short-term internet-search training is associated with increased fractional anisotropy in the superior longitudinal fasciculus in the parietal lobe. *Front Neurosci* 2017;11:372.
53. Storm BC, Stone SM. Saving-enhanced memory: the benefits of saving on the learning and remembering of new information. *Psychol Sci* 2015;26:182-8.
54. Bell V, Bishop DVM, Przybylski AK. The debate over digital technology and young people. *BMJ* 2015;351:h3064.
55. Heersmink R. The Internet, cognitive enhancement, and the values of cognition. *Minds and Mach* 2016;26:389-407.
56. Heersmink R, Sutton J. Cognition and the Web: extended, transactive, or scaffolded. *Erkenntnis* (in press).
57. Barr N, Pennycook G, Stolz JA et al. The brain in your pocket: evidence that smartphones are used to supplant thinking. *Comput Human Behav* 2015;48:473-80.
58. Hamilton KA, Yao MZ. Blurring boundaries: effects of device features on metacognitive evaluations. *Comput Human Behav* 2018;89:213-20.
59. Fisher M, Goddu MK, Keil FC. Searching for explanations: how the Internet inflates estimates of internal knowledge. *J Exp Psychol Gen* 2015;144:674-87.
60. Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat* 2005;207:35-66.
61. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis over 20 years in the Framingham Heart Study. *BMJ* 2008;337:a2338.
62. Smith KP, Christakis NA. Social networks and health. *Annu Rev Sociol* 2008;34:405-29.
63. House JS, Landis KR, Umberson D. Social relationships and health. *Science* 1988;241:540-5.
64. Yang YC, Boen C, Gerken K et al. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:578-83.
65. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000316.
66. Dunbar R. The anatomy of friendship. *Trends Cogn Sci* 2018;22:32-51.
67. Grabowicz PA, Ramasco JJ, Moro E et al. Social features of online networks: the strength of intermediary ties in online social media. *PLoS One* 2012;7:e29358.
68. Jurgenson N. When atoms meet bits: social media, the mobile web and augmented revolution. *Future Internet* 2012;4:83-91.

69. Eltantawy N, Wiest JB. Social media in the Egyptian revolution: reconsidering resource mobilization theory. *Int J Commun* 2011;5:1207-24.
70. Sunstein CR. *# Republic. Divided democracy in the age of social media*. Princeton: Princeton University Press, 2018.
71. Allcott H, Gentzkow M. Social media and fake news in the 2016 election. *J Econ Perspect* 2017;31:211-36.
72. Ridings CM, Gefen D. Virtual community attraction: why people hang out online. *J Comput Mediat Commun* 2004;10:JCMC10110.
73. Wellman B. Computer networks as social networks. *Science* 2001;293:2031-4.
74. Kanai R, Bahrami B, Roylance R et al. Online social network size is reflected in human brain structure. *Proc Biol Sci* 2012;279:1327-34.
75. Falk EB, Bassett DS. Brain and social networks: fundamental building blocks of human experience. *Trends Cogn Sci* 2017;21:674-90.
76. Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ et al. Amygdala volume and social network size in humans. *Nat Neurosci* 2011;14:163.
77. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A et al. Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage* 2003;20:1400-10.
78. Sperling RA, Bates JF, Cocchiarella AJ et al. Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 2001;14:129-39.
79. Lewis K, Kaufman J, Gonzalez M et al. Tastes, ties, and time: a new social network dataset using Facebook.com. *Soc Net* 2008;30:330-42.
80. Szell M, Lambiotte R, Thurner S. Multirelational organization of large-scale social networks in an online world. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:13636-41.
81. Zhou W-X, Sornette D, Hill RA et al. Discrete hierarchical organization of social group sizes. *Proc Biol Sci* 2005;272:439-44.
82. Hamilton MJ, Milne BT, Walker RS et al. The complex structure of hunter-gatherer social networks. *Proc Biol Sci* 2007;274:2195-203.
83. Dunbar RI. Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behav Brain Sci* 1993;16:681-94.
84. Kordsmeyer T, Mac Carron P, Dunbar R. Sizes of permanent campsite communities reflect constraints on natural human communities. *Curr Anthropol* 2017;58:289-94.
85. Hill RA, Dunbar RI. Social network size in humans. *Hum Nat* 2003;14:53-72.
86. Fuchs B, Sornette D, Thurner S. Fractal multi-level organisation of human groups in a virtual world. *Sci Rep* 2014;4:6526.
87. Dunbar RI, Arnaboldi V, Conti M et al. The structure of online social networks mirrors those in the offline world. *Soc Net* 2015;43:39-47.
88. Dunbar RI. Do online social media cut through the constraints that limit the size of offline social networks? *R Soc Open Sci* 2016;3:150292.
89. Arnaboldi V, Passarella A, Conti M et al. Online social networks: human cognitive constraints in Facebook and Twitter personal graphs. Amsterdam: Elsevier, 2015.
90. Krems JA, Dunbar R. Clique size and network characteristics in hyperlink cinema. *Hum Nat* 2013;24:414-29.
91. Dezechache G, Dunbar RI. Sharing the joke: the size of natural laughter groups. *Evol Hum Behav* 2012;33:775-9.
92. Dunbar RI. The social brain hypothesis. *Evol Anthropol* 1998;6:178-90.
93. Sutcliffe A, Dunbar R, Binder J et al. Relationships and the social brain: integrating psychological and evolutionary perspectives. *Br J Psychol* 2012;103:149-68.
94. Miritello G, Moro E, Lara R et al. Time as a limited resource: communication strategy in mobile phone networks. *Soc Net* 2013;35:89-95.
95. Massen JJ, Sterck EH, De Vos H. Close social associations in animals and humans: functions and mechanisms of friendship. *Behaviour* 2010;147:1379-412.
96. Hill RA, Bentley RA, Dunbar RI. Network scaling reveals consistent fractal pattern in hierarchical mammalian societies. *Biol Lett* 2008;4:748-51.
97. Hobbs WR, Burke MK. Connective recovery in social networks after the death of a friend. *Nat Hum Behav* 2017;1:0092.
98. Firth JA, Voelkl B, Crates RA et al. Wild birds respond to flockmate loss by increasing their social network associations to others. *Proc R Soc B* 2017;284:20170299.
99. Sallet J, Mars RB, Noonan MP et al. The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques. *J Neurosci* 2013;33:12255-74.
100. Sutcliffe A, Dunbar R, Wang D. Modelling the evolution of social structure. *PLoS One* 2016;11:e0158605.
101. Firth JA, Sheldon BC, Brent LJN. Indirectly connected: simple social differences can explain the causes and apparent consequences of complex social network positions. *Proc Biol Sci* 2017;284:20171939.
102. Watts DJ. A twenty-first century science. *Nature* 2007;445:489.
103. Bargh JA, McKenna KY. The Internet and social life. *Annu Rev Psychol* 2004;55:573-90.
104. Grossmann T. The role of medial prefrontal cortex in early social cognition. *Front Hum Neurosci* 2013;7:340.
105. Achterberg M, van Duijvenvoorde ACK, van der Meulen M et al. The neural and behavioral correlates of social evaluation in childhood. *Dev Cogn Neurosci* 2017;24:107-17.
106. Achterberg M, van Duijvenvoorde AC, Bakermans-Kranenburg MJ et al. Control your anger! The neural basis of aggression regulation in response to negative social feedback. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:712-20.
107. Crone EA, Konijn EA. Media use and brain development during adolescence. *Nat Commun* 2018;9:588.
108. Hamm MP, Newton AS, Chisholm A et al. Prevalence and effect of cyberbullying on children and young people: a scoping review of social media studies. *JAMA Pediatr* 2015;169:770-7.
109. Vannucci A, Flannery KM, Ohannessian CM. Social media use and anxiety in emerging adults. *J Affect Disord* 2017;207:163-6.
110. Lin LY, Sidani JE, Shensa A et al. Association between social media use and depression among US young adults. *Depress Anxiety* 2016;33:323-31.
111. Common Sense Media. Social media, social life: teens reveal their experiences. <https://www.commonsensemedia.org>.
112. Collins RL. For better or worse: the impact of upward social comparison on self-evaluations. *Psychol Bull* 1996;119:51.
113. Verduyn P, Ybarra O, Résibois M et al. Do social network sites enhance or undermine subjective well-being? A critical review. *Soc Issues Pol Rev* 2017;11:274-302.
114. Holmgren HG, Coyne SM. Can't stop scrolling!: pathological use of social networking sites in emerging adulthood. *Addict Res Theory* 2017;25:375-82.
115. Royal Society of Public Health. Status of mind: social media and young people's mental health. London: Royal Society for Public Health, 2017.
116. Twenge JM, Joiner TE, Rogers ML et al. Increases in depressive symptoms, suicide-related outcomes, and suicide rates among U.S. adolescents after 2010 and links to increased new media screen time. *Clin Psychol Sci* 2017;6:3-17.
117. Twenge JM, Joiner TE, Martin G et al. Digital media may explain a substantial portion of the rise in depressive symptoms among adolescent girls: response to Daly. *Clin Psychol Sci* 2018;6:296-7.
118. Twenge JM, Joiner TE, Martin G et al. Amount of time online is problematic if it displaces face-to-face social interaction and sleep. *Clin Psychol Sci* 2018;6:456-7.
119. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull* 2013;39:436-48.
120. Torous J, Larsen ME, Depp C et al. Smartphones, sensors, and machine learning to advance real-time prediction and interventions for suicide prevention: a review of current progress and next steps. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:51.
121. D'Alfonso S, Santesteban-Echarri O, Rice S et al. Artificial intelligence-assisted online social therapy for youth mental health. *Front Psychol* 2017;8:796.
122. Alvarez-Jimenez M, Alcazar-Corcoles MA, Gonzalez-Blanch C et al. Online, social media and mobile technologies for psychosis treatment: a systematic review on novel user-led interventions. *Schizophr Res* 2014;156:96-106.
123. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Lederman R et al. On the HORYZON: moderated online social therapy for long-term recovery in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2013;143:143-9.
124. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Bendall S et al. Enhancing social functioning in young people at ultra high risk (UHR) for psychosis: a pilot study of a novel strengths and mindfulness-based online social therapy. *Schizophr Res* 2018;202:369-77.
125. Gleeson J, Lederman R, Koval P et al. Moderated online social therapy: a model for reducing stress in carers of young people diagnosed with mental health disorders. *Front Psychol* 2017;8:485.
126. Rice S, Gleeson J, Davey C et al. Moderated online social therapy for depression relapse prevention in young people: pilot study of a 'next

- generation' online intervention. *Early Interv Psychiatry* 2018;12: 613-25.
127. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
 128. Aboujaoude E. Telemental health: why the revolution has not arrived. *World Psychiatry* 2018;17:277-8.
 129. Bhugra D, Tasman A, Pathare S et al. The WPA-Lancet Psychiatry commission on the future of psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2017;4:775-818.
 130. Goekint M, Bos I, Heyman E et al. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. *J Appl Physiol* 2012;112:535-41.
 131. Torous J, Anderson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
 132. Torous J, Firth J. Bridging the dichotomy of actual versus aspirational digital health. *World Psychiatry* 2018;17:108-9.
 133. Gleeson J, Lederman R, Herrman H et al. Moderated online social therapy for carers of young people recovering from first-episode psychosis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18:27.
 134. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Koval P et al. The Horyzons trial: protocol for a randomised controlled trial of a moderated online social therapy to maintain treatment effects from first episode psychosis services. *BMJ Open* 2019;9:e024104.
 135. Takeuchi H, Taki Y, Asano K et al. Impact of frequency of internet use on development of brain structures and verbal intelligence: longitudinal analyses. *Hum Brain Mapp* 2018;39:4471-79.
 136. Kühn S, Gleich T, Lorenz RC et al. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry* 2014;19:265-71.
 137. Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature* 2013;501:97-101.
 138. 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* 2018;22:526-34.
 139. Baltes PB, Baltes MM. Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation. In: Baltes PB, Baltes MM (eds). *Successful aging: perspectives from the behavioral sciences*. New York: Cambridge University Press, 1990: 1-34.

DOI: 10.1002/wps.20617

Проблемы психического здоровья и жизненного благополучия: взгляд с позиции регуляции аффекта

James J. Gross¹, Helen Uusberg², Andero Uusberg²

¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, Australia;

²Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK;

³Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia;

⁴Division of Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

⁵Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;

⁶Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

⁷Department of Zoology, Edward Grey Institute, University of Oxford, Oxford, UK;

⁸Merton College, University of Oxford, Oxford, UK;

⁹Translational Health Research Institute, Western Sydney University, Penrith, NSW, Australia;

¹⁰Cambridge Centre for Sport and Exercise Sciences, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK;

¹¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, Australia;

¹²School of Psychology, Australian Catholic University, Melbourne, Australia;

¹³Department of Rehabilitation Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium;

¹⁴University Psychiatric Center, KU Leuven, Leuven, Belgium;

¹⁵NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK;

¹⁶NIHR Greater Manchester Patient Safety Translational Research Centre, Manchester, UK;

¹⁷Professorial Unit, The Melbourne Clinic, Department of Psychiatry, University of Melbourne, Australia

Перевод: Суслова Ж.В. (Москва)

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

Gross J, Uusberg H, Uusberg A. Mental illness and well-being: an affect regulation perspective. *World Psychiatry* 2019;18(2):130–139.

Психическое здоровье в значительной степени зависит от аффективного состояния, которое определяют эмоции, реакции на стресс, импульсы и фон настроения. Эти состояния определяют то, как мы думаем, чувствуем и ведем себя, поддерживая адаптивное функционирование. Однако в некоторых случаях они могут неблагоприятно сказываться на психическом здоровье за счет неадаптивных процессов формирования и/или регуляции аффекта. В настоящей работе мы представляем комплексную систему для осмысления роли формирования и регуляции аффекта при психических расстройствах и жизненного благополучия. В рамках нашей модели формирование аффекта понимается как итеративный цикл внимания, оценки и ответа на жизненные ситуации. Регуляция аффекта рассматривается как итеративная последовательность решений, направленная на преобразование формирования аффекта. Решения, связанные с регуляцией аффекта, включают в себя идентификацию того, что, при необходимости, должно быть изменено в аффекте, отбор стратегии вмешательства в цикл формирования аффекта, выбор того, как реализовать это вмешательство, и мониторинг попытки регуляции, чтобы решить, продолжать ли ее поддерживать, перенаправить или приостановить. Проблемы с этими решениями, часто возникающие из-за ошибочных входных данных для них, могут способствовать манифестации проблем психического здоровья, таких как клинические симптомы, синдромы и расстройства. Модель имеет определенную значимость для клинической оценки и лечения. В частности, она предлагает единый свод концепций для характеристики различных аффективных состояний, обозначает взаимосвязь между формированием и регуляцией аффекта, определяет цели оценки и лечения в качестве составляющих процесса регуляции аффекта и может применяться для профилактики и лечения проблем психического здоровья, а также поддержки и восстановления психологического благополучия.

Ключевые слова: аффект, регуляция аффекта, процесс-модель, проблемы психического здоровья, благополучие, трансдиагностические механизмы, психотерапия.

Психическое здоровье – это не просто отсутствие психических расстройств, но прежде всего состояние психологического благополучия, что отражено в определении Всемирной организации здравоохранения: «психическое здоровье – это состояние благополучия, при котором человек может реализовать свои способности, справляться с обычными жизненными стрессами, продуктивно и плодотворно работать и вносить вклад в жизнь своего сообщества»¹.

Эти характеристики психического здоровья зависят, помимо прочего, от состояния аффективной сферы (далее – аффект, *прим. ред.*), которая включает эмоции, реакции на стресс, импульсы и фон настроения. Аффект может рассматриваться как более или менее здоровый в зависимости от того, способствует ли интенсивность, длительность, частота возникновения или тип его проявлений поддержанию психического здоровья или создает угрозу для него в конкретном контексте^{2,3}. Например, небольшую тревогу перед собеседованием о приеме на работу можно рассмат-

ривать в качестве здоровой реакции, если это позволяет повысить мотивацию и лучше проявить себя. Выраженная тревога, напротив, может быть нездоровой, если она негативно сказывается на самопрезентации и заставляет избегать новых социальных вызовов.

Некоторые формы нездорового аффекта входят в число определяющих характеристик 40–75% всех психических расстройств^{2,4}. В силу этого важно понять, как аффект приобретает характер нездорового и что можно сделать для предотвращения его возникновения и для его лечения. Эти вопросы давно интересуют психологию и психиатрию⁵. Если упомянуть лишь несколько основных подходов к их пониманию, то в психодинамической традиции аффект связывается с конфликтом между влечениями и запретами⁶, психология стресса и совладающего поведения (копинга) раскрывает когнитивные предпосылки и физиологические последствия аффекта^{7,8}, а школа аффективной нейронауки выявляет некоторые механизмы работы мозга, лежащие в основе аффективного поведения^{9–11}.

Разнообразие данных литературы на темы аффекта и психического здоровья порождает большое количество слабо согласующихся между собой данных. Так, представления об аффекте при психических расстройствах¹², как правило, рассматриваются отдельно от представлений об аффекте при психическом благополучии¹³. Также можно обнаружить отдельные данные для похожих аффективных феноменов при разных психических расстройствах¹⁴. Еще больше усложняет дело использование различных данных на разных уровнях анализа – от нейробиологического до психосоциального. Фрагментарный набор объяснений роли аффекта для психического здоровья создает трудности для врачей-практиков и исследователей при концептуализации индивидуальных случаев, анализе трансдиагностических механизмов и использовании достижений современных исследований.

Одним из путей решения этих проблем является конструирование интегративной системы, способной рассматривать различные виды аффекта применительно как к психическим расстройствам, так и к психическому благополучию. Когда мы пытаемся найти подход к пониманию нездорового аффекта, важно иметь в виду, что, единожды *сформировавшись*, эмоция, реакция на стресс, импульс или настроение не должны продолжать доминировать над поведением, так как люди обычно используют *регуляцию* аффекта для изменения этих аффективных состояний^{8,15-21}. Соответственно, нездоровый аффект может быть следствием нарушений таких процессов, как формирование аффекта, регуляции аффекта или их комбинаций.

Возможны два варианта нарушений: *неспособность к формированию здорового аффекта*, когда регуляция аффекта не в состоянии успешно противодействовать неадаптивному формированию аффекта, и *расстройство регуляции аффекта*, когда регуляция аффекта ведет к обострению ситуации, направляя аффект в неадаптивную сторону. Как неспособность к формированию аффекта, так и расстройство регуляции аффекта могут повышать риск психических расстройств, подрывая психологическое благополучие. И наоборот, адаптивная регуляция аффекта способна предотвратить, повернуть вспять или облегчить психические расстройства и способствовать психологическому благополучию.

В данной работе мы предлагаем комплексную систему осмысления взаимосвязи между формированием и регуляцией аффекта для психического здоровья. Мы сосредоточены в первую очередь на психических расстройствах, но те принципы, которые мы обсуждаем, в равной степени актуальны и для состояния психологического благополучия. Также мы главным образом фокусируемся на регуляции аффекта, но для понимания того, как аффект регулируется, нам необходимо рассмотреть и то, как происходит его формирование.

В первых двух разделах работы мы представляем *процесс-модель регуляции аффекта*, комплексную систему, в рамках которой формирование аффекта рассматривается как четырехстадийный процесс, который может быть подвергнут изменениям со стороны другого четырехстадийного процесса регуляции аффекта^{15,22,23}. В третьем разделе работы мы используем эту систему для рассмотрения проблем регуляции аффекта, которые приводят к проблемам психического здоровья, на примере разнообразных симптомов, синдромов и расстройств. В заключительной части мы рассматриваем некоторые варианты применения процесс-модели регуляции аффекта в клинической оценке и практике.

ФОРМИРОВАНИЕ АФФЕКТА

Мы используем слово «аффект» в качестве зонтичного термина для обозначения эмоций, таких как тревога или

радость, реакций на стресс, таких как чувство угрозы или воодушевление, импульсов, таких как желания сбежать или выпить, и настроений, таких как подавленность или эйфория. Несмотря на различия между ними, общим для этих многообразных процессов является то, что все они включают в себя оценку – разграничение между «хорошо для меня» или же «плохо для меня», которое может формировать поведение^{15,24-27}. Например, тревога, чувство угрозы, желание сбежать и подавленность сигнализируют о чем-то неприятном, чего следует избегать. Радость, воодушевление, желание выпить, эйфория указывают на нечто приятное, что стоит испытать. Оценка отражает то, что может дать человеку ситуация с точки зрения его ценностей, потребностей и желаний. Функция аффективных состояний, таким образом, состоит в формировании поведения, исходя из взаимосвязи между ситуацией и мотивационными соображениями.

Принимая во внимание их общие функции, аффективные состояния можно проанализировать на основании единых концепций. Следуя кибернетическому подходу^{15,28-30}, мы рассматриваем аффект как серию итеративных циклов из четырех стадий: а) *ситуация*, которая может переживаться или воображаться; б) *внимание*, которое определяет то, как воспринимается ситуация; в) *оценка* ситуации на основании мотивационных соображений; и г) *ответ* на ситуацию, который может повлечь за собой изменения в субъективном опыте, физиологии и/или реакции лица или всего тела (см. рис. 1). Так, эмоция тревоги может возникнуть, когда человек проходит или представляет себе собеседование о приеме на работу (ситуация), обращает внимание на то, что может пойти не так (внимание), оценивает ситуацию как угрожающую (оценка) и чувствует тревогу, начинает потеть и хочет сбежать (ответ).



Рис. 1. Формирование аффекта. Различные аффективные состояния, такие как эмоции, реакции на стресс, импульсы и настроения, могут быть рассмотрены как итеративный цикл ситуации, внимания, оценки и ответа на ситуацию.

Аффективные ответы, формируемые за одну итерацию данного цикла обратной связи, могут стать частью стадии ситуации на последующей итерации. К примеру, человек теперь может знать, что во время интервью он чувствует тревогу и потеет (ситуация), зафиксироваться на повышенном шансе потерпеть неудачу (внимание), оценить ситуацию как еще более угрожающую (оценка) и испытать еще большую тревогу (ответ). Успешные итерации петли формирования аффекта могут способствовать более избирательному вниманию, многосторонним оценкам и самобытным ответам.

Мы полагаем, что четыре аналогичные итеративные стадии свойственны разным видам аффективных состояний, хотя стадии могут различаться по их автоматизму, специфике, продолжительности и иным характеристикам. Одним из путей систематизации различных аффективных состояний в рамках данной концепции может быть помещение их в континуум на основании того, сколько стадий формирования аффекта обычно являются частью сознательного опыта переживания данного аффективного состояния.

На одном конце континуума находятся эмоции, все четыре стадии которых, как правило, являются частью опыта. Такие эмоции, как тревога или радость, имеют свойство вызывать сильные чувства вокруг ситуации, которая управляет вниманием и по крайней мере частично оценивается сознательно^{27,31}.

На другом конце континуума – фон настроения, например, подавленность или эйфория, которые чаще всего переживаются как диффузные чувства и побуждения к действиям (т.е. это только стадия ответа). По нашему мнению, остальные стадии формирования аффекта причастны к фону настроения, находятся вне осознания. Таким образом, фон настроения зачастую связан с ситуациями, которые были выборочно восприняты и подвергнуты оценке в значительной степени за пределами сознания^{32,33}.

Между эмоциями и фоном настроения в континууме находятся реакции на стресс и импульсы. Реакции на стресс, например, чувство угрозы или воодушевление^{8,34}, напоминают эмоции, для которых стадии внимания, оценки и ответа обычно являются частью опыта. Однако вместо единственной идентифицируемой ситуации данный опыт строится вокруг более широких обстоятельств, таких как развод или новая работа, которые охватывают несколько конкретных ситуаций.

Импульсы, такие как желание сбежать или выпить, могут рассматриваться как аффективные состояния, возникающие как совокупность стадий ответа и ситуации. Импульсы могут ощущаться практически как рефлекс – устойчивые побуждения к действиям (стадия ответа) под влиянием какой-либо угрозы или возможности (стадия ситуации)¹⁷. Мы полагаем, что промежуточные стадии селективного восприятия и оценки ситуации часто протекают на уровне импульсов, даже за пределами сознания.

Четырехстадийная модель формирования аффекта – это гибкий способ охватить как общие черты, так и различия между разными видами аффективных состояний. Что особенно важно для наших целей, разработанная модель подразумевает, что нездоровый аффект может быть объяснен неадаптивным протеканием одной или нескольких из четырех стадий формирования аффекта. Иногда нездоровый аффект возникает лишь из-за неадаптивной ситуации, например, когда человек становится жертвой насилия. Когда нездоровый аффект происходит из адаптивных в целом ситуаций, его причиной, тем не менее, может быть неадаптивное протекание стадий внимания, оценки или ответа. К примеру, последствия неадаптивного протекания стадии внимания для психического здоровья иллюстрирует роль искажений внимания при расстройствах настроения и тревожных расстройствах^{35,36}. Последствия неадаптивного протекания стадии внимания иллюстрируются ролью искажений интерпретации у людей с депрессивной симптоматикой³⁷. Последствия неадаптивного аффективного ответа демонстрирует роль низкой психологической реактивности при экстернализованных синдромах, таких как социопатия³⁸.

Неадаптивное формирование аффекта, таким образом, является важной частью полной картины нездорового аффекта. Тем не менее, в данной работе мы главным образом концентрируемся на регуляции аффекта. Дело в том, что неадаптивное формирование аффекта приводит к нездоровому аффекту преимущественно тогда, когда регуляция аффекта не справляется с нейтрализацией неадаптивного аффекта или даже еще больше усугубляет его.

РЕГУЛЯЦИЯ АФФЕКТА

Регуляция аффекта включает в себя намеренные (но необязательно сознательные) попытки изменить интенсивность, продолжительность, частоту или тип текущего или

ожидаемого аффекта³⁹. В этой работе мы фокусируемся на самоподдерживаемой, или *внутренней*, регуляции аффекта, в отличие от поддерживаемой извне, или *внешней*, регуляции аффекта^{40,41}. Последняя, под которой понимаются чьи-либо попытки регулировать аффективное состояние другого человека, тоже важна для психического здоровья, однако не является предметом рассмотрения в рамках данной работы.

В соответствии с четырьмя видами аффективных состояний, выделенных ранее, мы можем обозначить четыре вида аффективной регуляции: а) эмоциональная регуляция^{15,16,42}; б) регуляция стресса, т.е. копинг^{8,43}; в) регуляция импульсов, т.е. самоконтроль^{17,44}; и г) регуляция настроения^{18,45}. Хотя, может быть, важно различать тип аффекта, на который нацелена регуляция, наш анализ общих механизмов формирования аффекта подразумевает, что есть также и общие механизмы регуляции аффекта.

Процесс-модель регуляции аффекта рассматривает эти общие механизмы через ответы на два фундаментальных вопроса: а) как может происходить регуляция аффекта (стратегии), и б) какие процессы лежат в основе регуляции аффекта (стадии)?

Стратегии регуляции аффекта

Чтобы понять, как может регулироваться аффект, нужно вернуться к петле четырех стадий формирования аффекта, представленной на рис. 1. Принимая во внимание стадии ситуации, внимания, оценки и ответа, мы можем выделить четыре категории стратегий регуляции аффекта, в зависимости от того, на какую стадию формирования аффекта они в первую очередь воздействуют (см. рис. 2).

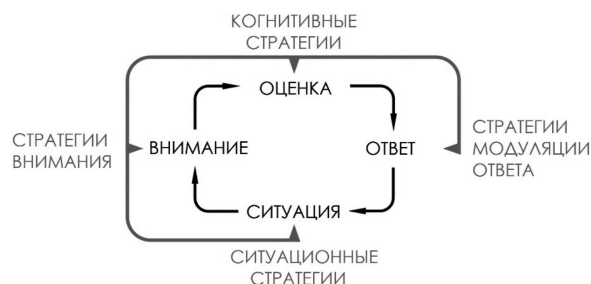


Рис. 2. Стратегии регуляции аффекта. Четыре категории стратегий регуляции аффекта различаются в зависимости от того, на преобразование какой стадии формирования аффекта они преимущественно нацелены.

Ситуационные стратегии нацелены на изменение формирования аффекта на стадии ситуации путем выбора ситуации, с которыми происходит столкновение (*выбор ситуаций*) или модифицирования того, что в них происходит (*модификация ситуаций*)⁴⁴. Например, люди, которым хочется поднять свое подавленное настроение, могут позвонить другу (*выбор ситуации*) или сменить тему уже начатого разговора на более позитивную (*модификация ситуации*).

Стратегии внимания нацелены на изменение формирования аффекта на стадии внимания посредством смены аспектов ситуации, на которые направлено внимание⁴⁶. К примеру, человек, находящийся в подавленном настроении, может отвлечь себя от негативных мыслей, переключив свое внимание на игру вроде «тетриса».

Когнитивные стратегии направлены на изменение формирования аффекта на стадии оценки за счет модификации того, как ситуация рассматривается с точки зрения целей, ценностей и прочих мотивационных соображений⁴⁷. Так, с подавленным настроением возможно справиться, если подумать о том, что все обстоит не так уж плохо, как казалось изначально.

Наконец, *стратегии модуляции ответа* направлены на изменение аффекта на стадии ответа путем противостояния связанным с аффектом опытно-эмпирическим, поведенческим или физиологическим изменениям. Например, человек, находясь в подавленном настроении, может приготовить себе чашку кофе, чтобы взбодриться физически.

Помимо регуляции настроений те же категории стратегий можно считать актуальными и для регуляции эмоций⁴², стресса²² и импульсов^{44,48}.

Каждый из четырех основных путей изменения аффекта может быть действенным, но также имеет свои издержки и выгоды^{49,50}. Допустим, стратегии, подразумевающие раннее вмешательство в цикл формирования аффекта, могут принести облегчающее освобождение от аффективного состояния⁵¹, однако потенциально ценой ограничения возможностей к обучению^{52,53}. После того, как исследователями были определены различные издержки и выгоды стратегий регуляции, стало ясно, что адаптивная регуляция аффекта требует соответствия стратегий свойствам аффекта, подлежащего регуляции, самому индивиду и текущему контексту⁵⁴⁻⁵⁶. Так, в контексте, где неприятную ситуацию можно улучшить, имеет смысл попробовать изменить ситуацию, а не прибегать к когнитивным стратегиям для изменения оценки ситуации. Напротив, если, исходя из контекста, практически ничего нельзя сделать для того, чтобы улучшить ситуацию, разумнее использовать когнитивные, а не ситуационные стратегии⁵⁷⁻⁵⁹.

Стадии регуляции аффекта

Если решение о наилучшей регуляции аффекта представляется таким сложным, то как оно принимается? Процесс-модель регуляции аффекта решает этот вопрос, предлагая последовательность из четырех стадий: идентификация, отбор, реализация и мониторинг (см. рис. 3). Каждую из стадий можно рассматривать как решение, принимаемое человеком, сознательно или нет^{60,61}. Если вновь обратиться к примеру с человеком, находящимся в подавленном настроении, то какие решения необходимы ему для регуляции своего настроения?

Для начала, на стадии *идентификации*, ему следует прийти к решению о том, что его текущее настроение должно быть улучшено. Затем это решение активирует стадию *отбора*, на которой он должен выбрать, какую стратегию регуляции аффекта использовать (т.е. на каком этапе вмешаться в цикл формирования аффекта). Например, он может избрать стратегию внимания, чтобы отвлечься от навязчивых мыслей. Отбор стратегии запускает стадию *реализации*, где человеку нужно принять решение о действиях, которые предстоит осуществить. К примеру, он может решить поиграть в «тетрис».

Как только выбранные действия вмешиваются в формирование аффекта, всем трем решениям может потребоваться корректировка: сохраняется ли необходимость в регуляции аффекта, остается ли стратегия внимания наилучшей стратегией, а также является ли игра в «тетрис» по-прежнему наилучшей линией поведения. Продолжающаяся итерация трех решений может рассматриваться в качестве отдельной стадии *мониторинга* регуляции аффекта, на которой человек решает, поддерживать ли, перенаправить или приостановить текущую попытку регуляции аффекта.

Для лучшего понимания стадий идентификации, отбора, реализации и мониторинга полезно рассмотреть, обработка какой информации осуществляется для принятия решений, необходимых на каждой стадии. Процесс-модель регуляции аффекта предполагает, что на каждой стадии задействуются два основных канала входных данных, и теперь мы переходим к описанию того, какую роль играют эти данные на каждой из четырех стадий.

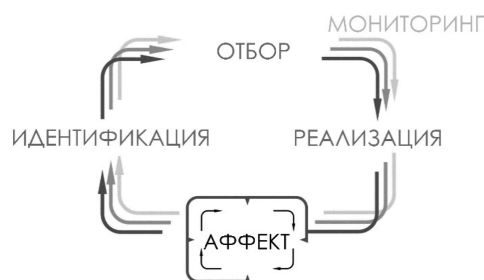


Рис. 3. Стадии регуляции аффекта. Регуляция аффекта состоит из ключевых решений, принимаемых людьми, сознательно или нет, в ходе четырех стадий. На стадии идентификации человек решает, что, при необходимости, должно быть изменено в аффекте. На стадии отбора принимается решение о том, какую стратегию регуляции аффекта использовать для достижения заданной цели. На стадии реализации принимается решение о том, какие действия предпринять в рамках выбранной стратегии по изменению процесса формирования аффекта. Стадия мониторинга представляет собой итерацию корректировок решений, принятых на стадиях идентификации, отбора и реализации, что выливается в отдельное решение о том, поддерживать ли текущую попытку регуляции, перенаправить ее или остановить.

Решение на стадии идентификации, определяющее, что, при необходимости, должно быть изменено в аффекте (т.е. какова цель регуляции), основывается на: а) репрезентации текущего аффективного состояния наряду с альтернативными состояниями, и б) оценке издержек и выгод этих состояний в данном контексте.

Первый канал входных данных для решения на стадии идентификации, таким образом, необходим, чтобы представить переживаемое состояние наряду с другими состояниями, которые человек мог бы испытать в данной ситуации. Важность этих данных иллюстрируется наблюдением о том, что люди, у которых хорошо получается замечать и обозначать свои аффективные состояния, обычно бывают столь же успешны и в регуляции аффекта^{62,63}.

Второй канал входящих данных для решения на стадии идентификации – оценка текущего и альтернативного аффективных состояний на основании их издержек и выгод. Чаще всего люди оценивают аффективные состояния в свете гедонистических мотивов – стремления усилить приятные чувства и уменьшить неприятные. Впрочем, оценки людей могут иметь и антигедонистическую (т.е. практическую) природу, например, когда им хочется чувствовать себя злее, чем обычно, так как они полагают, что это поможет в переговорах⁶⁴.

Когда стадия идентификации протекает успешно, человек определяет текущее аффективное состояние и возможные альтернативные, надлежащим образом оценивает их и принимает решение (сознательно или нет) о том, что должно измениться в данном аффективном состоянии, если на то есть необходимость.

Решение об изменении аффекта запускает стадию *отбора*, где человеку предстоит решить, в какой момент вмешаться в формирование аффекта (т.е. какую стратегию регуляции использовать). Решение об отборе базируется на: а) репрезентации доступных стратегий регуляции, и б) оценке их издержек и выгод в данном контексте.

Доступность стратегий может варьировать в зависимости от ситуаций, а также самих людей. Так, когнитивные стратегии могут больше подходить для применения в ситуациях, для которых возможны многочисленные интерпретации⁶⁵. Разные люди могут отдавать предпочтение различным стратегиям, исходя из своих способностей и возможностей. Например, стратегии внимания, вероятно, лучше работают у людей со сравнительно высокими возможностями кратковременной памяти⁶⁶, и они, предположительно, могут чаще выбирать их в качестве рабочего варианта для регуляции.

Второй канал входных данных для решения об отборе – это оценка издержек и выгод доступных стратегий⁶⁷. Главной ожидаемой выгодой для каждой доступной стратегии является ее эффективность для изменения аффекта. К примеру, при попытке снизить интенсивность эмоций люди чаще выбирают отвлечение (стратегию внимания), а не переоценку (когнитивную стратегию), так как первая считается более эффективной⁶⁷. В числе основных выгод также рассматриваются время и усилия, необходимые для того, чтобы задействовать стратегию⁶⁸. Другие издержки и выгоды, более специфичные для различных стратегий, людей и контекстов, тоже могут помочь в окончательном выборе стратегии.

Когда стадия отбора работает успешно, человек представляет себе доступные стратегии, должным образом оценивает их и решает, какую стратегию регуляции использовать.

Решение об отборе активирует стадию *реализации*, на которой человек решает, как применить выбранную стратегию в данном контексте. Эта стадия необходима, поскольку широкий круг стратегий вмешательства на каждой из четырех стадий формирования аффекта может быть реализован по-разному⁶⁹, что также иногда именуется тактикой регуляции. К примеру, приняв на стадии идентификации решение о том, что нужно поднять подавленное настроение, а на стадии отбора – решение о том, чтобы полагаться на стратегию внимания, человек может решить поиграть в «тетрис», чтобы отвлечь себя таким способом от негативных мыслей. Такое решение о реализации основано на: а) репрезентации различных действий, возможных в рамках ситуации, и б) оценке издержек и выгод этих действий в данном контексте.

Стадия реализации – это тот пункт, где процесс регуляции достигает своей цели по мере того, как специфическая умственная или физическая активность воздействует на процесс формирования аффекта (см. рис. 3). Например, за счет игры в «тетрис» происходит отвлечение когнитивных ресурсов от стадии внимания, которая задействована в формировании подавленного настроения.

При успешном протекании стадии реализации человек представляет себе действия, возможные в конкретном контексте, надлежащим образом оценивает их и решает, как применить попытку регуляции.

Решения на стадиях идентификации, реализации и отбора формируют итеративный цикл. После того, как стратегия, *отобранная* для идентифицированной цели регуляции, *реализуется*, может потребоваться изменить каждое из решений с учетом изменений в аффекте, который подвергся регуляции, а также в более широком контексте. Итерация изменений решений по регуляции аффекта может рассматриваться как отдельная стадия *мониторинга*, на которой принимается решение о том, поддерживать ли, перенаправить или приостановить текущую попытку регуляции аффекта. Входные данные для этого решения охватывают: а) изменения в аффекте, которые могут быть как спонтанными, так и вызванными текущей регуляцией, и б) изменения в контексте.

Если предпринятая попытка регуляции аффекта удастся поддерживать в нем желаемые изменения, а контекст существенно не меняется, человек может *поддерживать* регуляцию, опираясь на последние решения стадий идентификации, отбора и реализации (например, играть в «тетрис», отвлекая себя от негативных мыслей с целью поднять подавленное настроение). Но, если аффект не поддается изменению или изменяется нежелательным образом, выбранный способ реализации, стратегия или цель регуляции могут быть переизбраны (*перенаправление* попытки регуляции) или же попытка регуляции может быть и вовсе *остановлена*. Перенаправление или остановка могут также

потребоваться из-за изменения в контексте, например, если в середине игры в «тетрис» позвонил друг.

Для того, чтобы быть адаптивной, регуляция аффекта должна с оптимальной гибкостью реагировать на изменения в аффекте и в контексте^{43,55}. Нехватка гибкости может привести к чрезмерности определенного поведения по регуляции аффекта, а слишком большая гибкость – к недостаточно устойчивому эффекту.

При успешном протекании стадии мониторинга человек должным образом отмечает происходящие изменения в аффекте и контексте и в соответствии с этим решает, поддерживать, перенаправить или остановить регуляцию.

НЕАДАПТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АФФЕКТА И ПРОБЛЕМЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Процесс-модель регуляции аффекта, описанная в предыдущих разделах, может помочь при рассмотрении вопроса о том, какой вклад неадаптивная регуляция аффекта способна вносить в проблемы психического здоровья. Решения об идентификации, отборе, реализации и мониторинге могут расцениваться как неадаптивные, когда они не соотносятся с аффективным состоянием, на которое нацелены, текущими мотивами человека и/или условиями контекста⁵⁴⁻⁵⁶. В этом разделе мы рассматриваем, как каждое из этих решений может стать неадаптивным. Мы используем отдельные примеры манифестации проблем психического здоровья, такие как различные симптомы, синдромы и расстройства. Важно отметить, что даже говоря об определенном механизме применительно к определенной манифестации, мы не подразумеваем, что данная манифестация не может быть связана с другими механизмами, а данный механизм не может быть вовлечен в другие манифестации проблем психического здоровья.

Проблемы на стадии идентификации

Нездоровый аффект может сформироваться из стадии идентификации цикла регуляции аффекта, когда решение о том, что, при необходимости, должно измениться в аффективном состоянии, оказывается неадаптивным. Это может произойти, когда у человека возникают трудности как минимум с одним каналом входных данных для решения об идентификации, т.е. когда речь идет о неверной репрезентации аффективных состояний и/или о неверной оценке их издержек и выгод.

Трудности первого рода характерны для людей с высоким уровнем алекситимии, которые испытывают сложность с тем, чтобы замечать и точно идентифицировать свои аффективные переживания⁷⁰. В сравнении с контрольной группой здоровых людей у них была выявлена склонность к вовлечению в неадаптивные паттерны регуляции аффекта⁷¹, что может быть связано с низкой детализацией свойственной для них репрезентации аффекта. Алекситимия также распространена среди людей с такими проблемами психического здоровья, как расстройства аутистического спектра⁷² или пищевого поведения⁷³, что позволяет предположить, что нездоровый аффект, сопровождающий эти состояния, также частично может быть вызван неверной репрезентацией аффективных состояний.

Трудности второго рода, ассоциированные со стадией идентификации, связаны с неверной оценкой издержек и выгод текущего аффективного состояния либо возможных альтернативных состояний. К примеру, люди, имеющие паническое расстройство, часто переоценивают издержки своей текущей тревоги⁷⁴. Они могут проинтерпретировать выявляющееся нормальным для тревоги учащение сердцебиения как знак надвигающегося сердечного приступа или тревожные мысли – как знак скорой потери связи с реаль-

ностью. Подобная переоценка издержек аффекта может привести к неадаптивному решению на стадии идентификации и запустить избыточную попытку регуляции. Кроме издержек люди также могут неверно оценивать выгоды от аффективных состояний. Так, имеющие биполярное расстройство часто выбирают не снижать неадаптивный позитивный аффект, даже если они в состоянии это сделать и им были даны соответствующие инструкции⁷⁵. Одной из причин может быть то, что люди с биполярным расстройством переоценивают гедонистическую выгоду от позитивных аффективных состояний, игнорируя их издержки, а также выгоды от альтернативных состояний⁷⁶.

Проблемы на стадии отбора

Нездоровый аффект может сформироваться из стадии отбора, когда решение о том, какую стратегию регуляции использовать для достижения цели регуляции, оказывается неадаптивным. Это может случиться, если у человека возникают трудности как минимум с одним каналом входных данных для этого решения, т.е. в случае неверной репрезентации доступных вариантов стратегий и/или неверной оценки издержек и выгод этих стратегий.

Одной из причин для неверной репрезентации доступных стратегий может быть ограниченность у человека навыка или опыта, связанных с различными стратегиями. Например, люди, имеющие расстройство злоупотребления алкоголем, могут испытывать трудность с тем, чтобы применять стратегии иные, чем употребление алкоголя, которые являются для них наиболее привычными⁷⁷. Похожие ограничения могут иметь люди, страдающие компульсивным перееданием, которые часто прибегают к нездоровым моделям пищевого поведения для целей регуляции аффекта⁷⁸.

Еще один путь, посредством которого стадия отбора может вносить свой вклад в нездоровый аффект, — это трудности с оценкой издержек и выгод различных стратегий. Многие проблемы психического здоровья связаны с неверной оценкой неадаптивных стратегий регуляции. Например, практика несуицидального самоповреждения частично основывается на оценке этого вида поведения как эффективной стратегии регуляции аффекта^{79,80}. А люди с генерализованным тревожным расстройством рассматривают беспокойство, еще одну стратегию с негативными последствиями, в качестве продуктивной (например, «Беспокойство помогает мне быть готовым ко всему и избегать неприятностей») или как положительную личностную характеристику («Если я беспокоюсь, это значит, что я забочусь»)⁸³.

Трудности с анализом издержек и выгод вариантов стратегий также могут быть результатом проблем с принятием решений более общего порядка. Так, многие проблемы психического здоровья ассоциированы с усилением временного дисконтирования, при котором непосредственные результаты оказываются переоцененными в сравнении с долгосрочными результатами даже больше, чем в здоровой популяции⁸¹. Проблема временного дисконтирования может вызывать сбой на этапе отбора стратегий регуляции аффекта, приводя к недооценке долгосрочных выгод по сравнению с краткосрочными. К примеру, люди с социophobic зачастую избирают стратегии избегания в поведении, чтобы снизить тревогу, несмотря на то что это способно серьезно ограничивать их социальные и профессиональные перспективы в будущем⁸².

Проблемы на стадии реализации

Нездоровый аффект может сформироваться из стадии реализации в случае, если решение о том, как применить выбранную стратегию в конкретной ситуации, оказывается

неадаптивным. Это может произойти, если у человека возникают трудности как минимум с одним каналом входных данных для этого решения, т.е. при неверной репрезентации доступных возможностей действий и/или при неверной оценке их издержек и выгод.

Трудность первого рода может возникнуть, если человеку не удастся рассмотреть доступные возможности действий за пределами очевидных, диктуемых привычкой или окружением. Например, кто-либо, пытающийся применить ситуационную стратегию для того, чтобы повысить свое воодушевление, может не найти иных вариантов кроме просмотра телевизора, имеющегося в комнате. Для того, чтобы заметить менее очевидные возможности действий, часто нужен когнитивный контроль⁸⁴, набор процессов, который зачастую оказывается нарушен при ряде проблем психического здоровья⁸⁵. Нарушения когнитивного контроля особенно значимы при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)⁸⁶, для которого также характерна неадаптивная регуляция аффекта⁸⁷. Наш анализ позволяет предположить, что неадаптивная регуляция аффекта при СДВГ может происходить, помимо прочего, из трудностей с обнаружением менее очевидных тактик регуляции.

Еще одной трудностью, с которой можно столкнуться на стадии реализации, является неверная оценка издержек и выгод различных возможностей действий. Это говорит о том, что проблемы психического здоровья, сопровождаемые сложностями с прогнозированием последствий действий, такие как большое депрессивное расстройство^{88,89}, могут способствовать неадаптивной регуляции аффекта, затрудняя надлежащую оценку возможностей действий, даже если их удастся заметить. Например, помимо просмотра телевизора человек может найти еще несколько вариантов реализации стратегии внимания для цели повышения своего воодушевления, но не сумеет рассмотреть некоторые из их последствий, что приводит к неадаптивному выбору. В соответствии с данным подходом один из механизмов, за счет которого регуляция аффекта приобретает неадаптивный характер у людей с депрессивной симптоматикой⁹⁰, таким образом, может включать в себя неверную оценку возможностей действий, выявленных в ходе регуляции аффекта.

Проблемы на стадии мониторинга

Нездоровый аффект может сформироваться из стадии мониторинга, если решение о том, поддерживать, перенаправить или остановить регуляцию, становится неадаптивным. Это может произойти, если у человека возникают трудности как минимум с одним каналом входных данных для этого решения, т.е. в случае неверной репрезентации изменений в аффекте, подлежащем регуляции, и/или в соответствующем контексте. Так как последствия от этих трудностей достаточно схожи, мы не будем рассматривать их по отдельности. Вместо этого мы рассмотрим два направления неверной репрезентации: недостаточная репрезентация изменений в аффекте или контексте, которая приводит к нехватке гибкости при регуляции, и чрезмерная репрезентация изменений в аффекте или контексте, которая способствует повышенной гибкости при регуляции⁵⁵.

Недостаток гибкости может привести к ненужному поддержанию усилий по регуляции, когда те уже дали свой результат либо едва ли способны к нему привести. Такая инертность в регуляции наблюдается при ряде проблем психического здоровья. Например, люди с генерализованным тревожным расстройством продолжают беспокоиться несмотря на то, что это усиливает тревогу и требует значительных когнитивных затрат^{91,92}. Похожим образом люди с большим депрессивным расстройством продолжают руми-

нирывать, хотя это скорее усугубляет, а не облегчает подавленное настроение⁹³.

С другой стороны, мониторинг решения может стать чрезмерно гибким в случае, если изменения в аффекте или контексте переоцениваются. Эта трудность может привести к преждевременному переключению между стратегиями и их реализацией до того, как они смогут достичь эффективности, или к преждевременной остановке регуляции в целом⁵⁵. Так, пограничное расстройство личности характеризуется как частым изменением аффективных состояний⁹⁴, так и высоким уровнем импульсивности⁹⁵. Это позволяет предположить, что одной из причин аффективной лабильности людей, имеющих это расстройство, может быть недостаточная устойчивость в применении регуляции аффекта, т.е. слишком высокая гибкость регуляции аффекта.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка и лечение нездорового аффекта находятся в центре внимания многих психотерапевтических подходов, включая когнитивно-поведенческую терапию⁹⁶, диалектико-поведенческую терапию⁹⁷, вмешательства, основанные на принятии и осознанности⁹⁸⁻¹⁰¹, эмоционально-фокусированную терапию¹⁰², тренинг регуляции аффекта¹⁰³ и терапию эмоциональной регуляции¹⁰⁴. Рассматриваемая нами система дополняет эти подходы, выдвигая четыре основных положения, которые могут найти применение в клинической оценке, а также лечении.

Во-первых, данная система предполагает, что проблемы с различными аффективными состояниями, такими как эмоции, реакции на стресс, импульсы и настроения, могут быть проанализированы в рамках единых положений. Во-вторых, неадаптивный аффект обычно возникает из определенной комбинации неадаптивного формирования аффекта и неадаптивной регуляции аффекта. В-третьих, неадаптивная регуляция аффекта может возникнуть на базе решений об идентификации, отборе, реализации и мониторинге. Наконец, аффективные процессы имеют одинаковое значение для проблем психического здоровья и психологического благополучия. В данном заключительном разделе мы кратко обсудим применение каждого из этих положений для целей оценки и лечения.

Единая концепция различных аффективных состояний

Эмоции, реакции на стресс, импульсы и настроения часто изучаются как отдельные феномены, что приводит к появлению раздельных инструментов оценки и подходов в лечении. Не отрицая ситуаций, где подобное разделение является необходимым, процесс-модель регуляции аффекта предполагает, что столь же целесообразным было бы сфокусироваться на сходствах, а не различиях между аффективными состояниями.

В рамках системы выделяются интерактивные стадии ситуации, внимания, оценки и ответа и способы их регуляции, что составляет набор концепций, достаточно широкий для того, чтобы охватывать различные аффективные состояния. В качестве примера можно рассмотреть такой проблемный аффект, как генерализованная тревога, которая переживается как диффузное чувство с переменным осознанием стадий ситуации, внимания и оценки цикла формирования аффекта. При работе с клиентом, описывающим данный аффективный паттерн, врач может попробовать раскрыть содержание этих предшествующих этапов¹⁰⁵. Каковы ситуационные триггеры для этих состояний? Участвуют ли процессы избирательного восприятия?

Как происходит оценка избирательно воспринимаемой ситуации? Даже если клиент изначально не осознает эти стадии, он может предоставить убедительную информацию о них посредством техник интервьюирования, таких как анализ цепочки поведения⁹⁷. Необходимая информация также может быть получена при помощи техник ежедневной оценки, которые могут помочь восстановить аспекты ситуации и когнитивные процессы, имеющие свойство становиться менее доступными, если пытаться вернуться к ним позднее¹⁰⁶.

Фокусировка на сходствах между различными аффективными состояниями также может быть полезна при выборе и адаптации видов лечения для конкретных клиентов. Например, опираясь на идею систематической десенсилизации¹⁰⁷, терапевт может разработать иерархию аффективных состояний, основанную на степени сложности их регуляции для клиента. Так, клиент может не испытывать трудностей с отказом от вредной пищи, с определенным успехом справляться со снижением злости, но практически никогда не быть в состоянии преодолеть приступы подавленного настроения. Терапевт может внедрить эту иерархию в практику управления регуляцией аффекта, в рамках которой используются различные техники регуляции, начав с самого низа иерархии и постепенно продвигаясь вверх. К примеру, клиент может начать с закрепления здоровых привычек питания через модификацию ситуации, разместив здоровые продукты для перекуса в доступных для себя местах. Затем он может использовать этот опыт как полезную метафору для нахождения способов модификации ситуации с целью улучшить свое подавленное настроение.

Связь между формированием и регуляцией аффекта

Согласно процесс-модели регуляции аффекта, одна и та же манифестация нездорового аффекта может быть связана с различными комбинациями неадаптивного формирования аффекта и неадаптивной регуляции аффекта².

С одной стороны, это позволяет предположить, что формирование аффекта и регуляция аффекта составляют целостную динамическую систему, которую можно рассмотреть в качестве единой функциональной единицы. Например, для многих клинических целей, таких как первичное обследование на предмет аффективных нарушений, в целом не имеет значения, отражает ли проблемный аффективный паттерн чрезмерность формирования или слабость регуляции аффекта. С другой стороны, процесс-модель также иллюстрирует важность разделения вкладов формирования и регуляции в нездоровый аффект. Рассматривая эти вклады по отдельности может быть сложно, так как клиент может иметь ограниченную осведомленность о том, как функционируют различные аффективные процессы. Техники интервью, упомянутые выше, могут быть приспособлены к этой задаче. Помимо этого в исследовательском сообществе началась разработка многообещающих комбинаций, основанных на самоотчете, поведенческих и статистических подходов для разделения формирования аффекта и регуляции аффекта³⁹.

Разграничение формирования и регуляции аффекта также может иметь важность при подборе адресных мер лечения. Во многих случаях люди страдают от комбинации неадаптивного формирования и неадаптивной регуляции аффекта и, таким образом, могут получить пользу от одновременного или же обоснованно последовательного лечения обоих. К примеру, в случае с большим депрессивным расстройством фармакологические виды вмешательства могут быть использованы для лечения неадаптивного формирования аффекта, а психотерапия – для улучшения регуляции аффекта¹⁰⁸. Пропуск одного или другого компонента

в режиме лечения приведет к снижению его общей эффективности. Также могут быть случаи, когда возможно отследить нездоровый аффективный паттерн вплоть до его основного первоисточника – процессов формирования и регуляции аффекта. При этом адекватный выбор целей лечения приобретает еще большую значимость. Можно рассмотреть, к примеру, клиента, который уже достаточно хорошо справляется с регуляцией аффекта, но страдает главным образом от неадаптивного формирования аффекта. Если ему предложить один лишь дальнейший тренинг регуляции аффекта, оставив без помощи неадаптивное его формирование, то у него может возникнуть ощущение спада своей личной эффективности, что может привести к ухудшению терапевтических отношений и ослаблению приверженности лечению.

Работа с регуляцией аффекта

Третья возможность применения процесс-модели регуляции аффекта состоит в том, что стадии идентификации, отбора, реализации и мониторинга и соответствующие им каналы входных данных могут выступать в качестве более специфических целей для оценки и лечения.

Например, метод оценки может быть сконструирован с учетом фокусировки на определении трудностей с *идентификацией* целей регуляции, *отбором* стратегий регуляции, их *реализацией* посредством действий, подходящих в данном контексте, и *мониторингом* итога с целью необходимых изменений. Составляющие этих процессов могут быть измерены с использованием существующих инструментов самоотчета, таких как Торонтская шкала alexситимии¹⁰⁹, Опросник регуляции эмоций¹¹⁰, Опросник когнитивно-эмоциональной регуляции¹¹¹, Шкала трудностей эмоциональной регуляции¹¹², Шкала гибкости совладающего поведения¹¹³ и многие другие. Однако, поскольку эти инструменты оценивают пересекающиеся, но неполные аспекты четырех стадий регуляции аффекта, мы поддерживаем будущие усилия по разработке комплексных методов измерения для процесс-модели аффективной регуляции. Эти разработки могут основываться не только на самоотчетах, но и на поведенческих и психофизиологических оценках, например, измерении аффективных реакций на стандартизированные стимулы с использованием физиологических коррелятов в соответствии со специальными инструкциями¹¹⁴.

Прояснение того, на трудностях какой из стадий – идентификации, отбора, реализации или мониторинга – основана конкретная проблема регуляции аффекта, может стать важным шагом на пути к возможности принятия информированных решений по поводу индивидуальных вариантов лечения. Так, людям, испытывающим трудности на стадии идентификации из-за неверной репрезентации текущего аффективного состояния, могут быть полезны программы и техники терапии осознанности. Людям, сталкивающимся с трудностями на стадии отбора, могут помочь освоение новых адаптивных стратегий, повышение ситуационно-стратегической личностной эффективности, а также модификация дисфункциональных убеждений, способствующих неверной оценке стратегий. Люди, имеющие трудности на стадии реализации, могут получить пользу от внешних ресурсов, таких как мобильные приложения, предлагающие варианты воплощения в жизнь различных стратегий. Для людей, испытывающих трудности в связи со стадией мониторинга, могут быть полезны виды вмешательств, основанные на осознанности, для повышения осведомленности о переменах в аффективном состоянии и контексте, а также тренировки переключения между стратегиями в соответствии с изменяющимися обстоятельствами. В большинстве случаев клиенты индивидуальной тера-

пии имеют трудности более чем с одним (но необязательно всеми) решением из числа участвующих в регуляции аффекта.

От проблем психического здоровья к благополучию

Хотя данная работа главным образом была сфокусирована на проблемах психического здоровья, процесс-модель регуляции аффекта столь же актуальна и для рассмотрения роли аффекта при психологическом благополучии¹¹⁵. Цели психиатрии и клинической психологии охватывают как профилактику и устранение неадаптивного формирования аффекта и паттернов регуляции, так и поддержку и восстановление их адаптивных противоположностей. Чтобы соответствовать этому идеалу, методы оценки и лечения должны разрабатываться с должным вниманием к здоровому аффекту. Например, методы оценки должны затрагивать аффективные состояния, которые способствуют улучшению благополучия. Это гедонистические позитивные переживания удовольствия, счастья и любви, а также аффективные состояния, которые могут быть антигедонистическими, но все же иметь эвдемоническую ценность, привнося ощущение смысла и содействуя приобретению опыта или личностному росту¹¹⁶.

Психологическое благополучие столь же важно и при выборе методов вмешательства. Мы увидели, как можно использовать процесс-модель регуляции аффекта для подбора техник регуляции, нацеленных на снижение выраженности антигедонистических (например, подавленного настроения) и вредоносных с практической точки зрения аффективных состояний (неадаптивный позитивный аффект при биполярном расстройстве). Впрочем, процесс-модель может точно так же применяться и для подбора техник поддержания гедонистических или благоприятных с практической стороны аффективных состояний. Так, ситуационные стратегии вроде пешей прогулки могут использоваться для создания хорошего настроения¹¹⁷. Стратегии внимания, такие как сосредоточение на тех вещах, за которые человек благодарен, могут применяться для поддержания чувства счастья и ощущения смысла¹¹⁸. Когнитивные стратегии, такие как создание мысленного образа хорошо выполненной работы в текущей ситуации, когда нужно сделать еще много работы, могут быть использованы для воодушевления и повышения мотивации¹¹⁹. Стратегии модуляции ответа, например физические упражнения, могут применяться для достижения ощущений расслабления и удовлетворенности¹²⁰. Поддержанию этих состояний может дополнительно поспособствовать анализ их предпосылок, имевших место на стадиях идентификации, отбора, реализации или мониторинга.

ВЫВОДЫ

Нами была предложена процесс-модель регуляции аффекта – единая концепция того, как происходит формирование аффекта, как может осуществляться его регуляция и как два этих процесса совместно могут оказывать влияние на психическое здоровье. В рамках данной концепции формирование аффекта понимается как четырехстадийный цикл обратной связи, а регуляция аффекта – как согласованный четырехстадийный процесс принятия решений. Адаптивное функционирование каждой из этих стадий способствует поддержанию психического здоровья и благополучия, в то время как неадаптивное функционирование этих стадий может повышать риск возникновения проблем психического здоровья.

Мы убеждены, что процесс-модель регуляции аффекта является полезной концепцией как для клинических исследований, так и для практики. Модель согласуется с более

широкомасштабными усилиями по выявлению трансдиагностических аспектов, лежащих в основе проблем психического здоровья^{14,121}. Она связывает сложные аффективные паттерны с простыми психологическими механизмами, такими как циклы обратной связи²⁹ и процессы принятия решений^{122,123}, которые удобны для проведения исследований при помощи вычислительных и нейронных методов.

Модель требует дальнейших исследований, в частности для понимания возможностей для оценки и лечения, которые она предоставляет. С одной стороны, важно найти дальнейшие подтверждения тому, что различные симптомы, синдромы и расстройства действительно имеют связь с трудностями на различных стадиях формирования и регуляции аффекта. С другой стороны, также необходимо выяснить, как существующие методы лечения воздействуют на эти стадии, а также разработать новые методы лечения.

Мы надеемся, что, при должном содействии и поддержке этих важных достижений, процесс-модель регуляции аффекта сможет внести свой вклад в совершенствование доказательной персонализированной психиатрии и психотерапии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данная работа была поддержана Estonian Research Council, гранты IUT2-13, PUTJD-79 и MOBTP-17.

Библиография

- World Health Organization. Strengthening mental health promotion. Geneva: World Health Organization, 2001.
- Gross JJ, Jazaieri H. Emotion, emotion regulation, and psychopathology: an affective science perspective. *Clin Psychol Sci* 2014;2:387-401.
- Gross JJ, Muñoz RF. Emotion regulation and mental health. *Clin Psychol Sci Pract* 1995;2:151-64.
- Jazaieri H, Urry HL, Gross JJ. Affective disturbance and psychopathology: an emotion regulation perspective. *J Exp Psychopathol* 2013;4:584-99.
- Kring AM, Sloan DM (eds). Emotion regulation and psychopathology: a transdiagnostic approach to etiology and treatment. New York: Guilford, 2010.
- Freud S. Inhibitions, symptoms and anxiety. In: Strachey J, Freud A (eds). The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. London: Hogarth Press, 1926:77-175.
- Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications. *Front Behav Neurosci* 2018;12:127.
- Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. New York: Springer, 1984.
- Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:693-700.
- Harrison NA, Critchley HD. Affective neuroscience and psychiatry. *Br J Psychiatry* 2007;191:192-4.
- Panksepp J. Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions. New York: Oxford University Press, 1998.
- Kring AM. Emotion disturbances as transdiagnostic processes in psychopathology. In: Lewis M, Haviland-Jones JM, Feldman Barrett L (eds). Handbook of emotions, Vol. 3, 3rd ed. New York: Guilford, 2008:691-705.
- Donaldson SI, Dollwet M, Rao MA. Happiness, excellence, and optimal human functioning revisited: examining the peer-reviewed literature linked to positive psychology. *J Posit Psychol* 2015;10:185-95.
- Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
- Gross JJ. Emotion regulation: current status and future prospects. *Psychol Inq* 2015;26:1-26.
- Koole SL. The psychology of emotion regulation: an integrative review. *Cogn Emot* 2009;23:4-41.
- Kotabe HP, Hofmann W. On integrating the components of self-control. *Perspect Psychol Sci* 2015;10:618-38.
- Larsen RJ. Toward a science of mood regulation. *Psychol Inq* 2000;11:129-41.

- Parkinson B, Totterdell P. Classifying affect-regulation strategies. *Cogn Emot* 1999;13:277-303.
- Webb TL, Schweiger Gallo I, Miles E et al. Effective regulation of affect: an action control perspective on emotion regulation. *Eur Rev Soc Psychol* 2012;23:143-86.
- Westen D. Toward an integrative model of affect regulation: applications to social-psychological research. *J Pers* 1994;62:641-67.
- O'Leary D, Suri G, Gross JJ. Reducing behavioural risk factors for cancer: an affect regulation perspective. *Psychol Health* 2018;33:17-39.
- Sheppes G, Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:379-405.
- Carruthers P. Valence and value. *Philos Phenomenol Res* 2018;97:658-80.
- Lang PJ. Emotion and motivation: toward consensus definitions and a common research purpose. *Emot Rev* 2010;2:229-33.
- Russell J. Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychol Rev* 2003;110:145-72.
- Scherer KR. What are emotions? And how can they be measured? *Soc Sci Inf* 2005;44:695-729.
- Carver CS. Control processes, priority management, and affective dynamics. *Emot Rev* 2015;7:301-7.
- Pezzulo G, Cisek P. Navigating the affordance landscape: feedback control as a process model of behavior and cognition. *Trends Cogn Sci* 2016;20:414-24.
- Uusberg A, Suri G, Dweck CS et al. Motivation: a valuation systems perspective. *Nebr Symp Motiv* (in press).
- Frijda NH. Emotion experience and its varieties. *Emot Rev* 2009;1:264-71.
- Siemer M. Mood experience: implications of a dispositional theory of moods. *Emot Rev* 2009;1:256-63.
- Trimmer PC, Paul ES, Mendl MT et al. On the evolution and optimality of mood states. *Behav Sci* 2013;3:501-21.
- Kemeny ME. The psychobiology of stress. *Curr Dir Psychol Sci* 2003;12:124-9.
- Cisler JM, Koster EHW. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: an integrative review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:203-16.
- Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:34-9.
- Everaert J, Podina IR, Koster EHW. A comprehensive meta-analysis of interpretation biases in depression. *Clin Psychol Rev* 2017;58:33-48.
- Lorber MF. Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2004;130:531-52.
- Gross JJ, Sheppes G, Urry HL. Emotion generation and emotion regulation: a distinction we should make (carefully). *Cogn Emot* 2011;25:765-81.
- Reeck C, Ames DR, Ochsner KN. The social regulation of emotion: an integrative, cross-disciplinary model. *Trends Cogn Sci* 2016;20:47-63.
- Zaki J, Williams WC. Interpersonal emotion regulation. *Emotion* 2013;13:803-10.
- Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 1998;2:271-99.
- Bonanno GA, Burton CL. Regulatory flexibility: an individual differences perspective on coping and emotion regulation. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:591-612.
- Duckworth AL, Gendler TS, Gross JJ. Situational strategies for self-control. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:35-55.
- Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry* 2002;52:478-502.
- Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005;9:242-9.
- Uusberg A, Taxer JL, Yih J et al. Reappraising reappraisal. *Emot Rev* (in press).
- O'Leary D, Uusberg A, Gross JJ. Identity and self-control: linking identity-value and process models of self-control. *Psychol Inq* 2017;28:132-8.
- Morawetz C, Bode S, Derntl B et al. The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:111-28.
- Webb TL, Miles E, Sheeran P. Dealing with feeling: a meta-analysis of the effectiveness of strategies derived from the process model of emotion regulation. *Psychol Bull* 2012;138:775-808.

51. Sheppes G, Gross JJ. Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personal Soc Psychol Rev* 2011;15:319-31.
52. Paul S, Kathmann N, Riesel A. The costs of distraction: the effect of distraction during repeated picture processing on the LPP. *Biol Psychol* 2016;117:225-34.
53. Uusberg H, Uusberg A, Talpsep T et al. Mechanisms of mindfulness: the dynamics of affective adaptation during open monitoring. *Biol Psychol* 2016;118:94-106.
54. Aldao A. The future of emotion regulation research: capturing context. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:155-72.
55. Aldao A, Sheppes G, Gross JJ. Emotion regulation flexibility. *Cogn Ther Res* 2015;39:263-78.
56. Doré BP, Silvers JA, Ochsner KN. Toward a personalized science of emotion regulation. *Soc Personal Psychol Compass* 2016;10:171-87.
57. Ford BQ, Feinberg M, Lam P et al. Using reappraisal to regulate negative emotion after the 2016 U.S. Presidential election: does emotion regulation trump political action? *J Pers Soc Psychol* (in press).
58. Haines SJ, Gleeson J, Kuppens P et al. The wisdom to know the difference: strategy-situation fit in emotion regulation in daily life is associated with well-being. *Psychol Sci* 2016;27:1651-9.
59. Troy AS, Shallcross AJ, Mauss IB. A person-by-situation approach to emotion regulation: cognitive reappraisal can either help or hurt, depending on the context. *Psychol Sci* 2013;24:2505-14.
60. Braunstein LM, Gross JJ, Ochsner KN. Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017;12:1545-57.
61. Gyurak A, Gross JJ, Etkin A. Explicit and implicit emotion regulation: a dual-process framework. *Cogn Emot* 2011;25:400-12.
62. Füstös J, Gramann K, Herbert BM et al. On the embodiment of emotion regulation: interoceptive awareness facilitates reappraisal. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8:911-7.
63. Barrett LF, Gross J, Christensen TC et al. Knowing what you're feeling and knowing what to do about it: mapping the relation between emotion differentiation and emotion regulation. *Cogn Emot* 2001;15:713-24.
64. Tamir M. Why do people regulate their emotions? A taxonomy of motives in emotion regulation. *Personal Soc Psychol Rev* 2015;20:199-222.
65. Suri G, Sheppes G, Young G et al. Emotion regulation choice: the role of environmental affordances. *Cogn Emot* 2018;32:963-71.
66. Kobayashi R, Miyatani M, Nakao T. High working memory capacity facilitates distraction as an emotion regulation strategy. *Curr Psychol* (in press).
67. Sheppes G, Scheibe S, Suri G et al. Emotion regulation choice: a conceptual framework and supporting evidence. *J Exp Psychol Gen* 2014;143:163-81.
68. Sheppes G, Meiran N. Divergent cognitive costs for online forms of reappraisal and distraction. *Emotion* 2008;8:870-4.
69. Naragon-Gainey K, McMahon TP, Chacko TP. The structure of common emotion regulation strategies: a meta-analytic examination. *Psychol Bull* 2017;143:384-427.
70. van der Velde J, van Tol M-J, Goerlich-Dobre KS et al. Dissociable morphometric profiles of the affective and cognitive dimensions of alexithymia. *Cortex* 2014;54:190-9.
71. Swart M, Kortekaas R, Aleman A. Dealing with feelings: characterization of trait alexithymia on emotion regulation strategies and cognitive-emotional processing. *PLoS One* 2009;4:e5751.
72. Berthoz S, Hill EL. The validity of using self-reports to assess emotion regulation abilities in adults with autism spectrum disorder. *Eur Psychiatry* 2005;20:291-8.
73. Nowakowski ME, McFarlane T, Cassin S. Alexithymia and eating disorders: a critical review of the literature. *J Eat Disord* 2013;1:1-14.
74. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
75. Gruber J. Can feeling too good be bad? Positive emotion persistence (PEP) in bipolar disorder. *Curr Dir Psychol Sci* 2011;20:217-21.
76. Meyer B, Johnson SL, Winters R. Responsiveness to threat and incentive in bipolar disorder: relations of the BIS/BAS scales with symptoms. *J Psychopathol Behav Assess* 2001;23:133-43.
77. Britton PC. The relation of coping strategies to alcohol consumption and alcohol-related consequences in a college sample. *Addict Res Theory* 2004;12:103-14.
78. Leehr EJ, Krohmer K, Schag K et al. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity – a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;49:125-34.
79. McKenzie KC, Gross JJ. Nonsuicidal self-injury: an emotion regulation perspective. *Psychopathology* 2014;47:207-19.
80. Nock MK. Why do people hurt themselves? New insights into the nature and functions of self-injury. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18:78-83.
81. Robbins TW, Gillan CM, Smith DG et al. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* 2012;16:81-91.
82. Hofmann SG. Cognitive factors that maintain social anxiety disorder: a comprehensive model and its treatment implications. *Cogn Behav Ther* 2007;36:193-209.
83. Borkovec TD, Hazlett-Stevens H, Diaz ML. The role of positive beliefs about worry in generalized anxiety disorder and its treatment. *Clin Psychol Psychother* 1999;6:126-38.
84. Cohen JD. Cognitive control: core constructs and current considerations. In: Egner T (ed). *The Wiley handbook of cognitive control*. Chichester: Wiley, 2017:1-28.
85. McTeague LM, Goodkind MS, Etkin A. Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *J Psychiatr Res* 2016;83:37-46.
86. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997;121:65-94.
87. Martel MM. A new perspective on attention-deficit/hyperactivity disorder: emotion dysregulation and trait models. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1042-51.
88. Chen C, Takahashi T, Nakagawa S et al. Reinforcement learning in depression: a review of computational research. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:247-67.
89. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:327-37.
90. Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S. Emotion-regulation strategies across psychopathology: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2010;30:217-37.
91. Mennin DS, Heimberg RG, Turk CL et al. Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder. *Clin Psychol Sci Pract* 2002;9:85-90.
92. Wells A. The metacognitive model of GAD: assessment of meta-worry and relationship with DSM-IV generalized anxiety disorder. *Cogn Ther Res* 2005;29:107-21.
93. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 2000;109:504-11.
94. Rosenthal MZ, Gratz KL, Kosson DS et al. Borderline personality disorder and emotional responding: a review of the research literature. *Clin Psychol Rev* 2008;28:75-91.
95. Links PS, Heslegrave R, van Reekum R. Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. *J Personal Disord* 1999;13:1-9.
96. Beck AT. *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Oxford: International Universities Press, 1976.
97. Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford, 1993.
98. Farb NA, Anderson AK, Irving JA et al. Mindfulness interventions and emotion regulation. In: Gross JJ (ed). *Handbook of emotion regulation*, 2nd ed. New York: Guilford, 2014:548-67.
99. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy. The process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
100. Kabat-Zinn J. *Full catastrophe living: how to cope with stress, pain and illness using mindfulness meditation*. Hachette: Piatkus, 2013.
101. Segal ZV, Williams M, Teasdale J. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*, 2nd ed. New York: Guilford, 2013.
102. Greenberg LS. *Emotion-focused therapy: coaching clients to work through their feelings*. Washington: American Psychological Association, 2015.
103. Berking M, Whitley B. *Affect regulation training*. New York: Springer, 2014.
104. Mennin DS, Fresco DM. Emotion regulation therapy. In: Gross JJ (ed). *Handbook of emotion regulation*, 2nd ed. New York: Guilford, 2014:469-90.
105. Wells A. Meta-cognition and worry: a cognitive model of generalized anxiety disorder. *Behav Cogn Psychother* 1995;23:301-20.
106. Stone AA, Neale JM. New measure of daily coping: development and preliminary results. *J Pers Soc Psychol* 1984;46:892-906.
107. Wolpe J. Psychotherapy by reciprocal inhibition. *Cond Reflex Pavlov J Res Ther* 1968;3:234-40.

108. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:788-96.
109. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23-32.
110. Gross JJ, John OP. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 2003;85:348-62.
111. Garnefski N, Kraaij V. Cognitive emotion regulation questionnaire – development of a short 18-item version (CERQ-short). *Personal Individ Differ* 2006;41:1045-53.
112. Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004;26:41-54.
113. Kato T. Development of the Coping Flexibility Scale: evidence for the coping flexibility hypothesis. *J Couns Psychol* 2012;59:262-73.
114. Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM. Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review. *Dev Neuropsychol* 2010;35:129-55.
115. Quoidbach J, Mikolajczak M, Gross JJ. Positive interventions: an emotion regulation perspective. *Psychol Bull* 2015;141:655-93.
116. Henderson LW, Knight T. Integrating the hedonic and eudaimonic perspectives to more comprehensively understand wellbeing and pathways to wellbeing. *Int J Wellbeing* 2012;2:196-221.
117. Bratman GN, Hamilton JP, Daily GC. The impacts of nature experience on human cognitive function and mental health. *Ann NY Acad Sci* 2012;1249:118-36.
118. Wood AM, Froh JJ, Geraghty AWA. Gratitude and well-being: a review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev* 2010;30:890-905.
119. Oettingen G. Future thought and behaviour change. *Eur Rev Soc Psychol* 2012;23:1-63.
120. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:189-93.
121. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
122. Gold JJ, Shadlen MN. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:535-74.
123. Ratcliff R, Smith PL, Brown SD et al. Diffusion decision model: current issues and history. *Trends Cogn Sci* 2016;20:260-81.

DOI: 10.1002/wps.20618

Создавая пространство для интегрированной психиатрической помощи молодежи

Международное движение реформирования психиатрии набирает обороты по всему миру в свете осознания проблем в отрасли обеспечения психического здоровья вне зависимости от уровня дохода стран. Большое количество свидетельств неудовлетворенности потребителей накоплено в государствах высокого, среднего и низкого уровня дохода при наличии достоверных доказательств того, что психиатрическая помощь является весьма выгодной для вложений. При этом крупные инвестиции остаются недосягаемой целью, а разрыв между потребностью и охватом лечения велик как никогда ранее¹.

Мы долгое время говорим, что в условиях современного мира необходимо выбирать парадигмы, направленные на ликвидацию стигмы, доступность раннего вмешательства, гарантии и накопление опыта повышения качества, основываясь на наилучшей доказательной базе из всех возможных². Растущая популярность доказательной модели обеспечения помощи на ранних стадиях психотических расстройств во многих частях мира стала прототипом системы реформ, контур которых объединяет трансдиагностическое раннее вмешательство в молодом возрасте.

Раннее вмешательство для уменьшения последствий потенциальных тяжелых психических расстройств и зависимости от психоактивных веществ – это достижимая цель, если фокусироваться на периоде наибольшего риска манифестации. Молодые люди в возрасте 10-24 лет составляют более четверти мировой популяции, их психическое нездоровье – одна из основных проблем здравоохранения, одна из ведущих причин инвалидности. Практически все основные психические расстройства и зависимости от психоактивных веществ манифестируют во время перехода из пубертата в ранний взрослый возраст, однако, несмотря на наибольшую частоту и распространенность типичных для взрослых психических расстройств в группе молодых людей, они имеют худший доступ к системе здравоохранения. Общество в целом и система здравоохранения в частности систематически подводят нашу молодежь в тот период, когда ее психическое здоровье ухудшалось. Данный парадокс наконец начинают признавать, и прогрессивные власти по всему миру создают и масштабируют новые системы оказания помощи, дружественные молодежи и семье, чтобы справиться с этой серьезной проблемой общественного здоровья².

«Единое здравоохранение для молодежи» – это модель усиленной первичной медицинской помощи, предлагающая «мягкий вход» с минимизацией преград для доступа. Она предоставляет полноценный первый этап в иерархической модели здравоохранения, позволяя развивать другие направления от этого первоначального дестигматизированного источника. Она полностью соответствует давно продвигаемой Всемирной организацией здравоохранения глобальной стратегии развития с обменом опытом между звеньями первичной помощи.

Ключевые черты модели:

- Участие молодежи (и семьи) и совместное планирование на всех уровнях обеспечивают дружественную молодежь, дестигматизированную культуру предоставления помощи, соответствующую реальным нуждам молодых людей и их семей.

- Учет этапов развития, эпидемиологию психических расстройств и культуральные особенности подростков и молодежи 12-25 лет.

- Интеграция заботы о психическом и физическом здоровье, организация поддержки при злоупотреблении алкоголем и наркотиками и при проблемах с занятостью.

- Оптимистичный подход раннего вмешательства, предлагающий безопасную, цельную, доказательную, пропорциональную и многоуровневую помощь, включая учет риска и выгоды и общее принятие решений, ключевыми целями которой будут социальные и трудовые результаты.

- Одно заметное и надежное место, некое «безостановочное производство» или «участок интегрированной практики»³, где персонал организован как преданная делу команда клиницистов и не-клиницистов (напр., волонтеров), предоставляющая полный спектр помощи молодым людям и их семьям.

- Устранение такой проблемы, как прерывание помощи в периоды пиковой нужды в ней, в частности устранение анахроничного и неподходящего «жесткого барьера» 18-летнего возраста.

- Связи с услугами для более молодых детей и взрослых.

Такая реформа началась в Австралии в 2006 году, получая государственное финансирование для десяти центров «свободного пространства» (headspace)⁴. Их количество увеличивалось в течение нескольких периодов финансирования и достигло 110 центров на начало 2019 года. Центры управляются главным агентством и локальными консорциумами и уже получили поддержку местного населения и политиков со всех сторон и уровней законодательства. На июнь 2018 года услугами центров headspace, телефонных или онлайн (ehespace) сервисов воспользовались 446 645 молодых людей, зарегистрировано 2,5 миллиона случаев оказания помощи. В 2017-2018 годах 88 500 молодых людей посетили очные центры headspace, 33 700 – воспользовались услугами онлайн или по телефону. Система headspace также предоставляет постсуицидальную помощь в школах, а также трудовую реабилитацию онлайн и лично. Шесть платформ раннего психоза, соединенные с кластерами местных порталов headspace, основываются на модели первичной помощи с полной доказательной помощью при раннем психозе в общественных условиях.

Независимая оценка центров headspace подтвердила, что они предоставляют гораздо более доступную для молодых людей помощь, с очень высоким уровнем удовлетворенности и безопасности⁵. Исследования итогов показали, что у 60% молодых людей улучшились симптоматика, функционирование или и то, и другое^{6,7}.

Несмотря на успех, вдохновивший внедрение сходных моделей по всему миру, headspace остается неоконченной работой. Такая модель предполагает в основном короткие периоды оказания помощи, а размер эффекта улучшения остается от малого до среднего по сравнению с обычной помощью (доступ к которой затруднен). Для этого существует несколько причин. Во-первых, headspace – это система предоставления помощи, и она обеспечивает уже существующую помощь, но более эффективно и централизованно. Во-вторых, необходимо увеличение длительности помощи и точности данной модели, поскольку финансирование ограничено и имеется недостаток потоков финансирования ключевых разделов, в частности, вмешательств при употреблении алкоголя, психоактивных веществ и проблемах с занятостью. В-третьих, исходы для большого количества молодых людей со сложными случаями, тре-

бующими более серьезного вмешательства, перекрывают выгоду для получивших раннее вмешательство, кто наиболее вероятно получит выгоду от такой модели за счет отсутствия прогрессирования в более тяжелые расстройства и нарушения функций.

На данный момент headspace предоставляет помощь лишь меньшинству нуждающихся в ней молодых австралийцев. Организация как минимум 132 новых центров может быть оправдана лишь на основании экономической эффективности, при этом гораздо больше их требуется для полного покрытия населения⁵.

Каждому региону Австралии требуется кластер первичных порталов headspace, который будет соединен с трансдиагностической специализированной помощью, объединяющей охрану психического и физического здоровья с экспертизой употребления алкоголя и психоактивных веществ, профессиональной подготовкой и онлайн и цифровыми платформами здравоохранения. Недостающие звенья в такой системе – интенсивная помощь на дому и недостаток клиницистов с опытом работы со сложными синдромами (такими как пограничный, расстройств пищевого поведения, психотический), и поэтому необходимо взаимодействие со стационарной помощью. Возможности такой модели увеличатся при тщательном национальном планировании обеспечения интегративного запуска нововведений, улучшения финансовых моделей, привлечения дополнительных притоков финансирования, большей длительности ведения пациентов и более длительной экспертизы.

Парадигма психического здоровья молодежи находится в зачаточном состоянии и будет развиваться в соответствии с динамическим смещением основ и профессионального руководства⁸. В прогрессивных регионах мира, в частности, в Ирландии, Канаде, Дании, Израиле, Нидерландах, Франции, Сингапуре и частично в Англии и Калифорнии⁹, появляются люди, внедряющие подобные системы, филантропы, вдохновляющие лидеры и покровители. Детская и подростковая психиатрия, будучи все еще недооцененной областью, начинает признавать необходимость и возмож-

ности для смены парадигмы, названной «психиатрия перехода». Увеличивается приток ресурсов здравоохранения, которые могут сыграть решающую роль в прокладывании пути для распространения революции в оказании психиатрической помощи.

**Patrick McGorry¹⁻³, Jason Trethowan³,
Debra Rickwood³**

¹Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia;

²Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia;

³Headspace, the National Youth Mental Health Foundation, Melbourne, Australia

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

McGorry P, Trethowan J, Rickwood D. Creating headspace for integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2019;18(2):140-141.

Библиография

1. Patel V, Saxena S, Lund C et al. *Lancet* 2018;392:1553-98.
2. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:559-68.
3. Porter ME, Lee TH. *Harv Bus Rev* 2013;91:50-70.
4. McGorry PD, Tanti C, Stokes R et al. *Med J Aust* 2007;187:S68-70.
5. Hilferty F, Cassells R, Muir K et al. Is headspace making a difference to young people's lives? Final report of the independent evaluation of the headspace program. Sydney: University of New South Wales, 2015.
6. Rickwood DJ, Mazzer KR, Telford NR et al. *Med J Aust* 2015;202:537-42.
7. Rickwood D, Paraskakis M, Quin D et al. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:159-66.
8. Timms H, Heimans J. New power: how it's changing the 21st century – and why you need to know. London: Pan Macmillan, 2018.
9. Hetrick SE, Bailey AP, Smith KE et al. *Med J Aust* 2017;207:S5-18.

DOI: 10.1002/wps.20619

Колледжи восстановления как инновация в системе психиатрической помощи

В психиатрическом сообществе существует единогласное мнение, согласно которому выздоровление после психического расстройства включает гораздо больше, чем просто ремиссию симптомов. Действительно, люди с психическими расстройствами часто описывают выздоровление как полную смысла, автономии и полномочий жизнь в обществе¹. Несмотря на это, они продолжают испытывать неравенство во многих областях, включая высокий уровень безработицы, низкий уровень полученного образования, значительную общественную стигматизацию и социальную изоляцию.

Колледжи восстановления – это новая инициатива, предназначенная для людей с психическими расстройствами и призванная поддержать их выздоровление и исправить перечисленные неравенства. Первые колледжи восстановления появились в США в 1990-х годах в соответствии с моделью, которая в последнее десятилетие была принята и внедрена по всему миру¹. В 2009 году первый подобный колледж был открыт в Лондоне, и теперь их количество в Великобритании превышает 70². Сейчас колледжи восстановления существуют более чем в 20 странах, включая Гонконг, Италию, Шри-Ланку, Израиль, Японию и Нидер-

ланды. Более того, было создано международное сообщество колледжей восстановления с целью продвижения исследований, обмена знаниями и лучшего взаимопонимания.

Некоторые описательные исследования изучали определяющие характеристики, ключевые ценности и центральные черты колледжей восстановления. В основном это исследования, проводившиеся в одном месте^{3,4}, которые были сопоставимы по общим темам в двух недавних систематических обзорах^{5,6}. Эти исследования указывают на существование нескольких общих основных характеристик колледжей восстановления.

Во-первых, колледжи восстановления обычно основываются на теории и практике обучения взрослых, а не на клинических и терапевтических моделях³. Следовательно, они обладают многими ключевыми характеристиками взрослого образовательного колледжа: регистрацией, зачислением, расписанием на семестр, рабочим персоналом, сессионными преподавателями и годовым циклом занятий. Слушатели являются студентами (а не пациентами, клиентами или получателями услуг), и колледжи стремятся быть местами серьезного обучения². Поэтому неко-

которые из них расположены в известных учреждениях образования для взрослых (напр., Mayo Recovery College, Ирландия) или в обстановке высшего образования (напр., Boston University Recovery Education Program).

Во-вторых, они предлагают широкий спектр образовательных курсов, которые каждый студент может адаптировать для своих собственных обстоятельств жизни и болезни. Часто эти курсы сфокусированы на предоставлении студенту новых навыков, которые могли бы улучшить различные аспекты его восстановления (в широком смысле)^{5,6}. Программа может включать курсы по факторам, связанным со здоровьем, например, управление болезнью, уход за собой и физическое здоровье; а также курсы по жизненным навыкам, трудоустройству и информационным технологиям^{2,4,7}.

В-третьих, колледжи восстановления характеризуются значимым вовлечением людей, проходящих обучение (сокурсников), во все аспекты жизни колледжа³⁻⁵. Сокурсники часто работают преподавателями колледжа самостоятельно или в сотрудничестве с экспертами. Такая система получила название совместного предоставления услуг. Студенты также участвуют в управлении колледжем с возможностью вносить вклад в принятие решений о расписании, структуре, персонале и философии в целом. Такое сотрудничество между профессионалами и обучающимися также известно как совместное производство. Акцент на совместное предоставление услуг и производство отличает колледжи восстановления от традиционных образовательных практик.

Колледжи восстановления получают фонды оборотных средств от множества организаций, включая официальную службу здравоохранения, некоммерческие и корпоративные пожертвования; а также от государственных департаментов занятости и образования^{2,7}. Существующие обзоры литературы указывают на то, что фактическое расположение колледжей восстановления значительно различается^{2,6}. Некоторые интегрированы в общество (напр., Calgary Recovery College, Канада), в то время как другие находятся в составе больниц и психиатрических учреждений (напр., Butabika Recovery College, Уганда). Также появляются новые модели, такие как онлайн-колледжи восстановления (напр., <https://lms.recoverycollegeonline.co.uk/>). Учитывая описанные различия, необходимы дальнейшие исследования по сравнению различных моделей финансирования и предоставления услуг.

Существующая информация утверждает, что колледжи восстановления популярны среди студентов и что опыт учебы в колледже может быть полезен для выздоровления^{6,7}. Более того, колледжи могут подойти тем, кто находит существующие сервисы неподходящими для себя, и ассоциируются с улучшением самоотчетов в нескольких областях, включая самооценку, понимание себя и уверенность в себе. Кроме того, студенты сообщали о позитивном влиянии колледжей на занятость, социальные результаты и пользование услугами.

Действительно, колледжи восстановления обладают возможностями для наделения студентов новыми навыками, которые могут помочь их присоединению к трудовым коллективам^{5,6}, однако существует мало количественных исследований по оценке специфического их влияния на итоговую занятость. Интересно, что недавнее эмпирическое исследование показало, что у колледжей может быть позитивное влияние не только на студента, но и на отношение персонала психиатрических учреждений, уменьшая стигму внутри служб здравоохранения и увеличивая инклюзивность в обществе в более широком смысле⁹.

Увеличивается количество исследований по оценке работы колледжей восстановления, на данный момент проходят исследования в Канаде, Англии и других местах. Однако

большинство исследований представляет собой неконтролируемые исследования отдельных случаев или исследования ретроспективного дизайна. Существует недостаток точных количественных исследований, до сих пор не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования. Тем не менее, ситуация быстро меняется. В недавнем тщательном исследовании использовался контролируемый дизайн «до-после» для анализа работы психиатрической службы в большой выборке студентов колледжей восстановления, и было обнаружено, что у студентов были более низкие уровни частоты пользования социальными службами после посещения колледжа⁸.

Похожее на вышеупомянутое исследование затронуло 39 колледжей в Великобритании. В нем разработаны и психометрически валидизированы опросники внедрения для колледжей восстановления, а также шкала точности (они доступны по адресу researchintorecovery.com/recollect) для оценки модифицируемых и немодифицируемых факторов⁵. Это исследование подтвердило, что образовательный подход и использование совместного производства являются основополагающими для колледжей восстановления. Необходимо заметить, что большинство исследований проводилось в англоговорящих странах с высоким уровнем дохода, таких как Великобритания, США, Канада и Австралия, что указывает на необходимость проведения подобных исследований в других местах.

Таким образом, колледжи восстановления являются практическим отражением международного движения в сторону организации системы психического здоровья, более ориентированной на восстановление¹. Они являются новаторскими вмешательствами, претворяющими в жизнь большое количество теоретических знаний по восстановлению здоровья. Во-первых, благодаря им студенты могут ликвидировать функциональный и образовательный дефицит, который играет значительную роль в их социальной изоляции. Во-вторых, они могут предоставить студентам навыки самообслуживания, способствуя умению успешно контролировать свою болезнь и управлять своей жизнью². В-третьих, они основаны на эффективном партнерстве между экспертами по опыту (обучающимися) и экспертами по образованию (клиницистами)³. Следовательно, у колледжей восстановления есть потенциал к стимуляции индивидуального выздоровления студентов, а также они способствуют более широким изменениям сервисов и уменьшению стигмы^{6,9}.

В заключение отметим: колледжи восстановления предлагают нечто разительно отличающееся от существующих фармакологических и психологических вмешательств. У их сторонников есть энтузиазм, но им недостает достоверных доказательств исходных их работы. В частности, необходимы рандомизированные контролируемые исследования с оценкой их влияния на социальные и функциональные исходы для пациентов, а также на клинические исходы и результаты использования социальных служб.

Rob Whitley¹, Geoff Shepherd^{2,3}, Mike Slade⁴

¹Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada;

²Implementing Recovery through Organizational Change (ImROC), Nottinghamshire Healthcare NHS Foundation Trust, Nottingham, UK;

³Department of Health Services Research, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;

⁴School of Health Sciences, Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

Библиография

1. Slade M, Amering M, Farkas M et al. *World Psychiatry* 2014;13:12-20.
2. Perkins R, Meddings S, Williams S et al. Recovery colleges 10 years on. Nottingham: ImROC, 2018.
3. McGregor J, Reppe J, Brown H. *J Ment Health Training Educ Pract* 2014;9:3-15.

4. Gill K. *Health Issues* 2014;113:10-4.

5. Toney R, Knight J, Hamill K et al. *Can J Psychiatry* (in press).
6. Toney R, Elton D, Munday E et al. *Psychiatr Serv* 2018;69:1222-9.
7. Meddings S, McGregor J, Roeg W et al. *Ment Health Soc Incl* 2015;19:212-21.
8. Bourne P, Meddings S, Whittington A. *J Ment Health* 2018;27:359-66.
9. Crowther A, Taylor A, Toney R et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* (in press).

DOI: 10.1002/wps.20620

Тренировки оказания первой психиатрической помощи: уроки из всемирного распространения общественной образовательной программы

Множество образовательных вмешательств в здравоохранении получают лишь ограниченную распространенность¹. Мы считаем, что те, кто желает распространить такие вмешательства, может многому научиться на тех редких примерах, в которых такое распространение было успешным. Здесь мы опишем факторы, которые могли способствовать успеху подобной программы: обучение навыкам первой психиатрической помощи (Mental Health First Aid training, MHFA).

Программа MHFA проводит курсы по обучению членов общества оказанию первой психиатрической помощи, которая была определена как «помощь, оказываемая лицу с проблемами в психическом здоровье, испытывающему ухудшение существующей проблемы или находящемуся в психическом кризисе; первая помощь оказывается до соответствующей профессиональной помощи или пока кризис не разрешится»². Участники обучаются: сближению, оценке и помощи во время кризиса; как слушать и общаться без вынесения суждений; предоставлению поддержки и информации; поддержке при обращении за соответствующей профессиональной помощью; поощрению иных способов поддержки.

Тренировки MHFA начались в Австралии в 2000 году как сотрудничество между одним волонтером, пережившим опыт психического расстройства (БАК), и исследователем (AFJ)³. С этого небольшого начинания программа тренировок быстро распространилась в Австралии и других странах. К середине 2018 года в программе прошли тренировку более 700 000 австралийцев, а программа распространилась в 25 странах, предоставив навыки 2,7 миллиона человек по всему миру⁴.

Мы считаем, что в основе такого успешного распространения лежат шесть факторов.

Первый – то, что тренировки MHFA основываются на знакомой модели оказания первой помощи. Члены общества знакомы с идеей, что они могут оказать физическую первую помощь в срочных обстоятельствах, если профессиональная помощь недоступна, и многие люди проходили курсы первой помощи. Расширить полученные знания на курс психиатрической помощи естественно.

Второй фактор – это то, что тренировки MHFA соответствуют нуждам общества. Поскольку распространенность психических расстройств столь высока, члены общества могут часто сталкиваться с психическими расстройствами⁵. Многим людям не хватает навыков и уверенности в том, как помочь, что может мотивировать их пройти тренировки.

Третьим фактором является то, что курс был создан, чтобы удовлетворять разные нужды. Кроме стандартного

курса MHFA о помощи взрослым для взрослых в Австралии были подготовлены курсы для различных возрастных групп (напр., помощь взрослых молодежи, взрослых пожилым людям, подростков друг другу), профессиональных ролей (напр., студенты врачебных и медсестринских направлений, юристы) и культурных групп (напр., коренное население, люди с английским как неродным языком)⁶. Когда тренировки MHFA распространяются на другие (чаще с высоким уровнем дохода) страны, на месте происходит их подстройка под местные языки, системы здравоохранения и культуры, включая меньшинства.

Четвертым фактором является тесное сотрудничество с научными исследованиями. Содержание тренировок MHFA разрабатывалось, основываясь на экспертных рекомендациях, разработанных с использованием исследований Delphi⁷. В данных исследованиях экспертами были профессионалы-психиатры и люди, имевшие опыт перенесенных психических расстройств. Рекомендации затрагивают способы оказания помощи при большом спектре психических проблем и кризисов. Метод Delphi также был применен с целью использования культурного опыта при оказании помощи людям из особых социальных групп (напр., коренным австралийцам; беженцам и иммигрантам; людям-трансгендерам, лесбиянкам, геям и бисексуалам).

Также исследования оказались важны в другой области – оценке исходов. Были собраны и опубликованы данные, начиная с самых первых курсов MHFA⁸. Сейчас объем их значительно увеличился за счет 18 контролируемых исследований в группе стран. Систематический обзор и метаанализ данных исследований показали повышение уровня знаний о первой помощи при психических расстройствах, лучшем распознавании психических расстройств, развитии убеждений относительно лечения, уверенности при оказании помощи, устремлениях помочь и количестве действительно оказываемой помощи⁹. Также тренировки MHFA привели к уменьшению стигматизации⁹.

Пятый фактор – это преемственность распространения программы в противоположность централизации. В Австралии тренировки MHFA проводятся организацией Международная психиатрическая первая помощь (Mental Health First Aid International). Данная организация тренирует инструкторов, но не использует их. Напротив, инструкторы задействованы негосударственными организациями (NGO), государственными агентствами или частным бизнесом. Такая преемственность позволяет инструкторам проводить целенаправленный маркетинг на местах. Когда тренировки MHFA распространяются в другой стране, заключается партнерство с местной организацией, обычно с негосударственной психиатрической организацией или государственным агентством. Повторимся: децентрализованное рас-

просрание способствует лучшему внедрению, основанному на местном национальном опыте, что централизованная модель не смогла бы сделать.

Шестой фактор – существование устойчивой и жизнеспособной модели финансирования. В Австралии изначально для разработки, распространения и оценки новых тренировок были использованы государственные и благотворительные гранты, но такие гранты ограничены по времени и не являются стабильной основой для финансирования. Однако, как и тренировки первой помощи, тренировки МНФА потенциально могут поддерживаться, предлагая курсы на платной основе. Долгосрочная цель – добиться принятия тренировок МНФА как необходимой компетенции для некоторых должностей в сфере услуг, так же, как сейчас, тренировки оказания первой помощи, что обеспечит их устойчивое существование.

В последние годы в Ассоциацию МНФА поступило множество запросов о проведении местных тренировок по оказанию первой психиатрической помощи от стран со средним и низким уровнем дохода. Однако отличия в культуре и системах здравоохранения между этими странами и Австралией, где программа зародилась, означают, что содержание курса и модели внедрения могут не подходить для данных условий. В целом, имеется лишь ограниченное количество доказательной базы о переводе, адаптации и увеличении масштаба общественных психиатрических вмешательств, доказавших свою полезность, из стран с высоким уровнем дохода в страны со средним и низким уровнем дохода.

В 2017 году нам и коллегам из Китая и Шри-Ланки был вручен грант Глобального сотрудничества в области хронических расстройств (Global Alliance for Chronic Diseases) для разработки и тестирования тренировок МНФА в этих странах. Данный проект олицетворяет первую попытку официальной адаптации тренировок МНФА в странах с более низким уровнем доходов. Недавно мы начали сходную программу работы с коллегами из Бразилии, Чили и

Аргентины. Эти проекты предоставляют возможности для идентификации и оценки наиболее подходящих для культурной адаптации и внедрения моделей общественных образовательных программ для улучшения здоровья в популяциях.

**Anthony F. Jorm¹, Betty A. Kitchner²,
Nicola J. Reavley¹**

¹Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia;

²Department of Psychology, Faculty of Health, Deakin University, Burwood, VIC, Australia

A.F. Jorm и N.J. Reavley поддерживаются исследовательскими обществами «Национальное Здоровье Австралии» и «Медицинский Исследовательский Совет».

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

Jorm AF, Kitchner BA, Reavley NJ. Mental Health First Aid training: lessons learned from the global spread of a community education program. *World Psychiatry* 2019;18(2):142-143.

Библиография

1. Peters DH, Adam T, Alonge O et al. *BMJ* 2013;347:f6753.
2. Kitchener BA, Jorm AF, Kelly CM. *Mental Health First Aid International manual*. Melbourne: Mental Health First Aid International, 2015.
3. Jorm AF, Kitchener BA. *Aust NZJ Psychiatry* 2011;45:808-13.
4. *Mental Health First Aid International*. <https://mhfa.com.au/>
5. Reavley NJ, Jorm AF. *Aust NZJ Psychiatry* 2015;49:906-13.
6. *Mental Health First Aid International*. <https://mhfa.com.au/courses>
7. Jorm AF, Ross AM. *BJ Psych Open* 2018;4:427-40.
8. Kitchener BA, Jorm AF. *BMC Psychiatry* 2002;2:10.
9. Morgan AJ, Ross A, Reavley NJ. *PLoS One* 2018;13:e0197102.

DOI: 10.1002/wps.20621

Нидотерапия: финансово-эффективное систематическое вмешательство в окружающую среду

Понятие нидотерапии известно в психиатрии, но слово само по себе может быть многим незнакомо. Известность исходит из понимания, что окружающая среда играет важную роль и в помощи при излечении от психических расстройств, и в затруднении излечения. Дополнительный компонент нидотерапии – то, что она описывает систематическую и совместную манипуляцию над окружением для достижения этих целей¹. Слово происходит от латинского *nidus*, то есть гнездо, так как птичье гнездо идеально подходит для расположения того объекта, который находится внутри него. Также это слово несет в себе отсылки к комфорту и домашнему уюту, обобщаемые немецким словом *gemutlichkeit*, у которого нет хорошего эквивалента в английском языке.

Практика нидотерапии подразумевает изменение всех аспектов окружающей среды для достижения лучшего совпадения между человеком и обстановкой². В таком контексте все аспекты окружения – физический, социальный и личный – становятся важны. Такой широкий спектр необходим, так как буквально внутреннее ощущение нахождения, как дома, включает все эти три аспекта. Прилагательные «систематический» и «совместный» здесь

крайне важны, так как, хотя многие профессионалы в психиатрии могут думать об этом и часто использовать изменение окружения в помощи людям, они редко делают это согласованно и целиком спланированно.

В небольших формах нидотерапию практикуют все. Мы выбираем свое место работы, место для жизни, наших сексуальных партнеров и способы проведения нашего досуга и, делая так, мы открыто изменяем свое окружение. Такие выборы слишком прямолинейны, чтобы называться терапией, но для многих людей с психическими расстройствами выбор своего окружения значительно более ограничен, а в наиболее тяжелых случаях кажется, что его вообще нет. В профессиональной практике нидотерапии возникающие проблемы окружения совсем не очевидны. Лучше будет назвать их загадками, так как они являются набором сложных взаимосвязанных проблем, требующих близкого рассмотрения и анализа перед решением.

Многие из них являются так называемыми желаемыми изменениями окружения, которым противостоят (DREC), в противоположность другим изменениям³. Здесь и вступают в силу навыки нидотерапии. Когда существует противостояние осуществимому изменению окружения, которо-

го желают пациент и терапевт, оно может обеспечиваться пациентом, его близкими, системой, в которой пациент находится, или избыточным беспокойством о риске. Последнее – частый объект для изменения у пациентов с психическими расстройствами, так как желание пациента иметь автономию сталкивается с волнением по поводу потенциальных опасностей.

Практика нидотерапии в своем принципе относительно прямолинейна, но на практике может вызывать сложности. У нее есть четыре компонента: развитие терапевтических взаимоотношений, которые позволят хорошо понимать желания и нужды пациента; анализ окружения, включая физическое, социальное и личное окружение; создание плана изменений (нидопути); последующее мониторирование этого пути². Сложности включают трудности с установлением хороших отношений с людьми, чувствующими, что их постоянно подводят, логистические проблемы с обеспечением подходящих изменений, когда другие по многочисленным причинам им мешают, а также необходимость гибкости, если изначальный план будет нарушен.

Крайне важен элемент коллаборации. Роль нидотерапевта – быть проводником для пациента, не лидером или режиссером изменений. Решения об изменении окружения делаются пациентом и, соответственно, принадлежат ему. Это особенно важно в случае возникновения проблем на нидопути. Если пациент привержен идее добиться изменений, он/она с большей вероятностью преодолеет трудности, мешающие претворению изменений, потому что когнитивный диссонанс всегда будет направлять его на спланированный нидопуть.

Проще сказать, кому стоит практиковать нидотерапию. На практике мы обнаружили, что, хотя опытные терапевты могут понадобиться, чтобы определить время лечения и необходимые изменения, другие специалисты, особенно находящиеся на передовой линии оказания помощи, более способны внедрить изменения. Поэтому такие люди обычно идеально подходят для обеспечения следования изменениям и сохранения мотивации². Одно из ценных качеств нидотерапии – то, что подобные врачи есть во всех странах и они не требуют дополнительных финансовых инвестиций, следствием чего является высокая финансовая эффективность нидотерапии⁴.

Нидотерапия может быть использована в лечении многих расстройств, ее можно назвать трансдиагностическим методом лечения. В общем, имеет смысл обращаться к нидотерапии в случае, когда проблема либо не подвержена известным доказательным методам лечения (напр., умственная недостаточность, большинство расстройств личности)⁵⁻⁷, либо лечение оказалось неэффективным, и в таком случае больше всего доказательств существует для шизофрении⁸.

Большинство терапевтов признают, что множество хронических расстройств не излечивается, потому что они основываются на токсичных ситуациях. Однако после этого они слишком часто принимают невозможность изменить эти ситуации, и вовлекаются в то, что можно назвать лишь пассивной паллиативной терапией: «Вы должны принять условия, в которых находитесь; мы можем помо-

гать вам, насколько это возможно, пока дела не изменятся». Это не является подходящим ответом, если изменения возможны, что в большинстве случаев правдиво.

На данный момент доказательная база в области вмешательства в окружение достаточно ограничена. Можно предположить, что причина этого – комбинация сложности (существует большое множество изменений окружения и их взаимодействий, и вы не можете учесть их все) и простоты (все изменения окружения весьма прямолинейны и не требуют специальных навыков). По этой причине большая группа вмешательств в окружение, используемых в судебной медицине, – от терапевтических групп, программ для создания окружения и того, что стало известно как социальные предписания⁹, – осталась уделом описательных исследований и только редко получала формальную оценку.

Социальные предписания – самая новая из данных методик, сейчас она продвигается в некоторых странах, включая Национальную систему здравоохранения в Англии, как дополнение к первичной помощи. Идея ее проста. Специалистам, работа которых дорога и время которых для помощи при распространенных проблемах, включающих как профилактику, так и лечение, ограничено, могут помочь другие, требующие меньше средств за предоставление консультации или поддержки. В некоторых областях также были выделены специалисты по социальным предписаниям.

Нидотерапия – это обоснованная, систематическая и сложная система социальных предписаний. Следовательно, она достойна места во всех психиатрических службах.

Peter Tyrer

Centre for Psychiatry, Imperial College, London, UK

Дальнейшую информацию по нидотерапии, включая обучение, вы можете найти на сайте www.nidotherapy.com

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

Tyrer P. Nidotherapy: a cost-effective systematic environmental intervention. *World Psychiatry* 2019;18(2):144-145.

Библиография

1. Tyrer P, Sensky T, Mitchard S. *Psychother Psychosom* 2003; 72:350–6.
2. Tyrer P, Tyrer H. *Nidotherapy: harmonising the environment with the patient*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.
3. Tyrer P. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:972.
4. Ranger M, Tyrer P, Miloskeska K et al. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009; 18:128–36.
5. Tyrer P, Tarabi SA, Bassett P et al. *J Intellect Disabil Res* 2017;61: 521–31.
6. Spears B, Tyrer H, Tyrer P. *Personal Ment Health* 2017;11:344–50.
7. Tyrer P. *Taming the beast within: shredding the stereotypes of personality disorder*. London: Sheldon, 2018.
8. Chamberlain IJ, Sampson S. *Schizophr Bull* 2013;39:17–21.
9. Bickerdike L, Booth A, Wilson PM et al. *BMJ Open* 2017;7:e013384.

DOI: 10.1002/wps.20622

Несоциальные и социальные когнитивные функции при шизофрении: современное состояние и направления развития

Michael F. Green¹⁻³, William P. Horan¹⁻³, Junghee Lee¹⁻³

¹Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences University of California, Los Angeles (UCLA) Los Angeles CA USA;

²Desert Pacific Mental Illness Research, Education and Clinical Center Veterans Affairs Greater Los Angeles Healthcare System Los Angeles CA USA;

³Veterans Affairs Program for Enhancing Community Integration for Homeless Veterans Los Angeles CA USA

Перевод: Пикиреня В.И. (Минск)

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

Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. World Psychiatry 2019;18(2): 146-161.

Когнитивные нарушения при шизофрении включают широкий спектр несоциальных и социальных когнитивных областей. Это основной признак заболевания, существенно влияющий на лечение и прогноз. Наше понимание причин, последствий и вмешательств в отношении когнитивных нарушений при шизофрении значительно возросло за последние годы. Далее мы рассмотрим ряд тем, а именно: а) типы несоциальных, социальных и сенсорных когнитивных нарушений при шизофрении; б) отличия и сходства когнитивных нарушений при шизофрении с таковыми при других расстройствах; в) когнитивные нарушения в продромальном периоде и в течение жизни при шизофрении; г) нейровизуализация нервных субстратов несоциальных и социальных когнитивных функций; и д) связь несоциальных и социальных когнитивных функций с функциональными исходами. В статье также рассматриваются значительные усилия, которые были направлены на улучшение когнитивных нарушений при шизофрении при помощи новых препаратов, когнитивной реабилитации, социального когнитивного обучения и альтернативных подходов. В последнем разделе мы рассмотрим новые области, которые имеют потенциал к развитию в будущем, включая взаимодействие мотивации и познания, влияние неблагоприятных ситуаций в детстве, метапознание, роль нейровоспаления, компьютерное моделирование, применение дистанционных цифровых технологий и новые методы исследования организации нейронных сетей. Изучение когнитивных нарушений позволило приблизиться, изучить и понять широкий спектр особенностей шизофрении, и это может в конечном итоге повлиять на то, как мы определяем и диагностируем это сложное расстройство.

Ключевые слова: шизофрения, познание, социальное познание, когнитивная нейронаука, социальная нейронаука, функциональный результат, когнитивное улучшение, когнитивное исправление, метапознание, компьютерное моделирование, невзгоды детства, организация нейрональной сети.

Изучение когнитивных функций имеет существенное значение для понимания нейронных систем, лечения и прогноза при шизофрении. Это будет основным направлением исследований в течение длительного времени. В течение какого времени? Зависит от обстоятельств.

Можно утверждать, что когнитивные функции находились в фокусе исследований шизофрении более 100 лет, со времен глубоких наблюдений Блейлера, Крепелина и ранних феноменологов¹⁻³. Можно также сказать, что они были во внимании с момента внедрения подходов экспериментальной психологии в изучение шизофрении после Второй мировой войны⁴⁻⁶. Или они были в центре внимания с тех пор, как когнитивная нейронаука и связанные с ней методы нейровизуализации открыли неинвазивные методы исследования функционирования мозга при шизофрении⁷⁻⁹. Или когда стала понятна и задокументирована значимость когнитивных функций для ежедневного функционирования¹⁰⁻¹². Либо они начали становиться точкой приложения фармакологического и когнитивно-восстановительного лечения¹³⁻¹⁶. Или, возможно, внимание

наконец появилось с развитием различных новых концептов и методов.

В данной статье рассматриваются два вида когнитивных функций: социальные и несоциальные. Несоциальные когнитивные функции включают в себя общие психические способности, такие как внимание/концентрация, рабочая память, обучение и запоминание, скорость обработки информации, рассуждений и решения проблем^{17,18}. В них также включают слуховое и зрительное восприятие^{18,19}. К социальным когнитивным функциям относятся психические процессы, связанные с восприятием, кодированием, хранением, воспроизведением и управлением информацией о себе и окружающих²⁰⁻²³.

Мы сначала обобщим знания о некоторых аспектах когнитивных функций при шизофрении, которые давно известны и хорошо зафиксированы. Затем доложим о состоянии соответствующих когнитивных доменов, нейрональных субстратах когнитивных функций, связи с интеграцией в общество и различных подходах, направленных на улучшение когнитивных функций при шизофрении. В последнем разделе нами представле-

на подборка тем, которые появились только в последние годы.

ПРИРОДА НЕСОЦИАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Когнитивные домены, относящиеся к исследованиям шизофрении

Исследования когнитивных функций включают в себя широкий спектр процессов, таких как получение, обработка и формирование ответа на стимулы в физическом и социальном окружении для достижения поставленных целей и функциональной адаптации в повседневной жизни.

Сейчас очевидно, что шизофрения связана с широким спектром когнитивных нарушений. Как показано в таблице 1, спектр нарушений простирается от базовых перцептивных процессов до сложных несоциальных и социальных когнитивных процессов. В таблице 1 также приводятся примеры задач в повседневном функционировании,

Таблица 1. Соответствующие перцептивные, несоциальные и социальные когнитивные домены при шизофрении		
Домен	Описание процесса	Пример из реального мира
Восприятие		
Зрительное	Использование зрительной системы для восприятия и интерпретации того, что видно в окружающей среде	Выявление структурных визуальных особенностей лиц или объектов
Слуховое	Использование слуховой системы для восприятия и интерпретации услышанного в окружающей среде	Отличие тонов и тембров голосов
Несоциальные когнитивные функции		
Скорость обработки	Относительно быстрый и точный ответ на простые перцептивные, моторные и когнитивные задачи	Возможность быстрого сложения цифр или расчета изменений
Вербальное обучение и память	Возможность получать, хранить и извлекать устную информацию более чем за несколько минут	Запоминание списка товаров для покупки в супермаркете или запоминание того, что вы читали несколько часов назад
Визуально-пространственное обучение и память	Возможность собирать, хранить и извлекать информацию об объектах и их расположении в пространстве более чем за несколько минут	Вспомнить, в какое место в шкафу вы положили вещь
Оперативная память	Возможность хранить и манипулировать информацией «онлайн» во временном хранилище	Сохранение и набор номера телефона, который вам только что называли
Внимание/сосредоточенность	Способность реагировать на цели и не обращать внимание на второстепенные задачи (цели) в течение определенного периода времени	Сосредоточить внимание во время получения инструкций или чтения книги
Рассуждения и решение проблем	Умение эффективно применять и менять стратегии, чтобы находить оптимальные решения проблем	Выяснить, как добраться до важной встречи, если ваша машина сломалась
Социальные когнитивные функции		
Обработка эмоций	Способность эффективно определять эмоции (например, по выражению лиц) у других и управлять своими эмоциями	Возможность определить по лицу вашего начальника, злитесь ли вы на вас
Социальное восприятие	Способность идентифицировать социальные роли, правила и контекст из невербальных сигналов, включая язык тела, просодию и знание социальной схемы	Понимание отношений между людьми, основываясь на коротком примере разговора
Атрибутивный уклон/стиль	Способы, которыми люди объясняют причины и понимают социальные события или взаимодействия	Переход к выводу, что вы в опасности, если испытываете страх
Ментализация	Способность представлять психические состояния других людей и делать выводы об их намерениях и убеждениях	Способность принять точку зрения другого человека во время разговора

которые связаны с каждым из этих процессов. Тут мы суммируем типы когнитивных и перцептивных дефицитов, которые обычно оценивают по производительности, основанной на упражнениях, использующихся при исследовании шизофрении.

Несоциальные когнитивные функции

Исследования шизофрении преимущественно сосредоточены на несоциальных когнитивных (также называемых нейрокогнитивными). Множество исследований показывает, что существующие несоциальные когнитивные нарушения являются всеохватывающими, существенными и относятся к фундаментальным особенностям расстройства. Нарушения выявлены во многих областях, оценивались с помощью компьютера или карандаша и бумаги. Наиболее часто нарушения включают в себя скорость обработки, вербальное

обучение и память, визуально-пространственное обучение и память, оперативную память, внимание, рассуждения и решение проблем²⁴.

Скорость обработки относится к способности быстро и качественно выполнять когнитивные операции, как правило, при решении относительно простых задач на восприятие и моторику. Вербальное (устное) обучение и память включают в себя первоначальное кодирование и последующее воспроизведение и распознавание слов и других абстракций (например, рассказов, пар слов), связанных с языком. Визуально-пространственное обучение и память также включают в себя начальное кодирование, последующее воспроизведение и распознавание невербальной информации, такой как цвет, форма, движение и расположение. Рабочая память отвечает за временное хранение или удержание и

манипулирование информацией «здесь и сейчас», как правило, в течение короткого времени (например, нескольких секунд). Ее можно оценить с помощью вербальных и визуальных стимулов. Внимание/сосредоточенность подразумевает устойчивую концентрацию в течение продолжительных периодов времени, которые требуются для направления и фокусирования когнитивной деятельности на определенных раздражителях. Рассуждения и решение проблем – набор когнитивных процессов, участвующих в логическом и стратегическом мышлении, создании и иницировании планов и поведенческом мониторинге для гибкого решения проблем и достижения целей. Исследования этих доменов и их подпроцессов, таких как когнитивный контроль с рассуждением и решением проблем, широко распространены в изучении шизофрении.

Все эти домены при качественной оценке обнаруживают значимые отличия у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми группами. Во всех доменах люди с шизофренией обычно демонстрируют нарушения в пределах 0,75-1,5 стандартных отклонений от здоровых групп^{25,26}. В контексте повсеместной распространенности нарушений при выполнении этих типов задач особенно заметные недостатки часто обнаруживаются в областях долговременной памяти и скорости обработки.

Несколько сходящихся линий доказательств указывают на то, что идея нарушения несоциальных когнитивных функций является ключевой особенностью заболевания²⁷⁻²⁹. Несоциальные когнитивные нарушения в значительной степени не зависят от позитивных психотических симптомов, не могут быть объяснены действием антипсихотических препаратов или их побочными эффектами. Они присутствуют на сопоставимых уровнях во время начала заболевания и остаются относительно стабильными до конца жизни, а также обнаруживаются на ослабленных уровнях у биологических родственников пациентов без расстройства и в продромальных случаях (то есть в случаях, которые считаются подверженными высокому риску психоза). Таким образом, существуют сильные и убедительные доказательства того, что нарушения несоциальных когнитивных функций отражают первичную уязвимость к шизофрении.

Социальные когниции

Интерес к социальной когнитивной деятельности при шизофрении появился относительно недавно, и число исследований в этой области резко выросло в последние 10-15 лет. Социальные когниции представляют собой очень широкую область, охватывающую мыслительные операции, необходимые для восприятия, интерпретации и обработки информации для адаптивных социальных взаимодействий. Наиболее частыми социальными когнициями, исследуемыми при шизофрении, являются обработка эмоций и ментализация. В значительно меньшем количестве исследований изучались области социального восприятия и ошибок атрибуции.

Обработка эмоций в широком смысле относится к восприятию и использованию (например, регулированию) эмоций адаптивно, наиболее часто изучаемым аспектом в этой области является восприятие/идентификация эмоций по выражению лица. Ментализация – это способность выявлять намерения, склонности, эмоции и убеждения других, в том числе умение

определить искренность, сарказм или ложь. В более чем 50 исследованиях зафиксированы выраженные нарушения в эмоциональной перцепции и обработке ($d=0,89$) и ментализации ($d=0,96$)³⁰ у пациентов с шизофренией.

Социальное восприятие – это способность человека идентифицировать социальные роли, социальные правила и социальные контексты по невербальным сигналам (например, интонация голоса, язык тела, проксемика). В нескольких исследованиях был обнаружен выраженный дефицит в данной области ($n=12$; $d=1,04$)³⁰ у пациентов с шизофренией.

Искажения атрибуции – это тенденция делать некоторые выводы о положительных или отрицательных событиях, как, например, повышенная склонность приписывать враждебность другим людям в неоднозначных социальных ситуациях. В отличие от других областей социальных когниций, результаты нескольких исследований в этой области показывают смешанные результаты у пациентов с шизофренией по сравнению с группами здоровых людей^{30,31}.

Как и с несоциальными когнициями, появляется все больше доказательств, что нарушения обработки эмоций, ментализации и социального восприятия являются первичными при шизофрении, присутствуют у пациентов на сопоставимом уровне в начале расстройства и не являются следствием продуктивной симптоматики или действия препаратов, а также остаются стабильными на протяжении течения заболевания. Данные нарушения также обнаруживаются у здоровых родственников пациентов и у людей в фазе продрома или высокого риска^{32,33}.

Нарушения восприятия при шизофрении

Восприятие можно считать начальным этапом в познании. Можно рассматривать познание как каскад обработки событий, начиная с раннего восприятия и постепенно переходя к более высоким умственным процессам. Если восприятие информации ухудшается, то будут страдать и последующие шаги. Хотя восприятие менее изучено, чем высокоуровневые несоциальные когнитивные способности (такие как память, решение проблем и внимание), люди с шизофренией испытывают целый ряд нарушений восприятия, включая проблемы с обработкой слуховых и зрительных стимулов^{19,34}. Для изучения ранних нарушений визуальной и звуковой обработки при шизофрении использовалось много различных моделей. Здесь мы кратко опишем по одной из каждой сенсорной модальности.

Парадигма визуальной маскировки является одним из способов проверки ранней визуальной обработки с превосходной временной точностью³⁵. В этой модели за целью следует или предшествует «маска», которая может либо полностью перекрывать, либо окружать цель. Когда маска следует за целью, это называется обратной маскировкой; когда маска предшествует цели, она называется предварительной маскировкой. Данные из многочисленных лабораторий показывают нарушения при шизофрении во время обратной маскировки по сравнению со здоровым контролем³⁶⁻³⁸. Нарушения зрительного восприятия, оцениваемые с помощью модели маскировки зрения при шизофрении, связаны как с социальными, так и с несоциальными познанием^{39,40}, соответствуют каскадной модели когнитивных функций.

Нарушения обработки слуховой информации были последовательно идентифицированы у пациентов с хронической, только начавшейся и при нелеченой шизофрении, а также у лиц с высоким клиническим риском развития психоза (то есть в продроме)^{34,41-43}. Одним из обычно используемых ранних показателей слуховой оценки является рассогласование негативности (MMN – mismatch negativity), которое представляет собой связанный с событием потенциал, возникающий в ответ на нечастые, девиантные тона, вкрапленные в повторяющееся представление стандартного тона⁴⁴. MMN, как полагают, отражает автоматическую предварительную обработку информации и появляется еще до направления внимания на стимулы⁴⁴. Оно имеет тенденцию к связи с показателями несоциальных^{41,45}, социальных когниций⁴⁶, функционального исхода^{47,48}.

Когнитивные нарушения при шизофрении и при других расстройствах

Значительная работа была проведена для сравнения величины и схемы когнитивных нарушений шизофрении и других расстройств. По сравнению с неврологическими расстройствами, у пациентов с шизофренией наблюдалась совершенно другая картина когнитивных нарушений, чем у пациентов с деменцией, – например, ретенция памяти (т.е. хранение информации, которая уже изучена, по сравнению с тем, сколько времени потребовалось на изучение нового материала) заметно ослаблена при болезни Альцгеймера, но не повреждена при шизофрении^{49,50}. Отличительные паттерны когнитивных нарушений между шизофренией и деменцией указывают на то, что в их основе лежат различные механизмы.

Структуру когнитивных нарушений при шизофрении также сравнивали с другими психическими расстройствами, такими как биполярное расстройство. Один метаанализ⁵¹ показал, что у пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровой группой, в преморбиде были нарушены несоциальные когнитивные функции с величиной эффекта приблизительно 1,30, в то время как при биполярном расстройстве пациенты показали величину эффекта 0,6. Схожая картина была в метаанализе, сравнивающем пациентов с первым эпизодом биполярного расстройства и шизофрении⁵². Пациенты с шизофренией также показали ухудшение в нескольких социальных когнитивных областях по сравнению как с контрольной группой (величина эффекта 0,88-1,04)³⁰, так и с пациентами с биполярным расстройством (величина эффекта 0,39-0,57)⁵³. Примечательно, что у пациентов с аффективными расстройствами, у которых в анамнезе был психоз, нарушения в некоторых когнитивных доменах (например, внимание, оперативная память), по-видимому, сопоставимы с нарушениями у пациентов с шизофренией, в то время как в других областях (скорость обработки)⁵⁴ отличия сохраняются. Таким образом, у пациентов с шизофренией наблюдаются более выраженные нарушения социальных и несоциальных когниций по сравнению с пациентами с биполярным расстройством.

В нескольких недавних исследованиях сравнивались социальные когнитивные нарушения при шизофрении и аутизме, что дало смешанные результаты. В частности, некоторые исследования обнаружили сопоставимые нарушения между людьми с шизофренией и взрослыми с аутизмом в распознавании лиц и ментализации^{55,56}. В то время как в других пациенты с шизофренией по сравнению со взрослыми пациентами с аутизмом демонстрировали более слабые результаты в заданиях на звуковое распознавание и более высокие – в заданиях на ментализацию^{57,58}. Учитывая нехватку сравнений по несоциальным когнициям, еще предстоит определить, имеют ли эти два расстройства явные паттерны нарушений в социальной и несоциальной сферах.

Когнитивные нарушения на разных этапах болезни и на протяжении всей жизни

В большом количестве литературы изучены когнитивные нарушения на всех этапах развития шизофрении. В нескольких метаанализах были показаны когнитивные нарушения у

людей с высоким клиническим риском развития психоза^{33,59}, у людей с первым эпизодом психоза⁶⁰ и у пациентов с хроническим течением шизофрении⁶¹. Лица с клинически высоким риском развития психоза, у которых впоследствии развился психоз по ряду доменов несоциальных когниций, не отличались от тех, у кого психоз не развился⁶².

Эти выводы поднимают как минимум два интригующих вопроса. Во-первых, изменяются ли когнитивные нарушения в течение болезни (например, уменьшаются или улучшаются по мере изменения клинических симптомов). Продольные исследования пациентов, которые недавно пережили психотические эпизоды, показали, что результативность в когнитивных задачах оставалась стабильной с течением времени. Например, уровень нарушений несоциальных когнитивных функций при обострении психотических симптомов был схожим при наблюдении в течение 2 и 10 лет⁶³. Аналогичным образом результаты выполнения заданий на социальные когниции у пациентов с первым эпизодом шизофрении оставались стабильными на протяжении 5 лет⁶⁴. Однако некоторые исследования показывают, что пожилые пациенты с шизофренией (старше 65 лет) демонстрируют ухудшение когнитивных способностей^{65,66}.

Второй вопрос: есть ли когнитивные нарушения еще до того, как начинают проявляться первые симптомы (т.е. в преморбидном периоде)? Результаты популяционных исследований в основном подтверждают дефицит несоциальных когниций в преморбиде шизофрении. Например, люди, у которых позже развилась шизофрения, показали нарушения когниций еще до 10-летнего возраста^{67,68}. Люди, у которых позже развилась шизофрения, также демонстрировали нарастание дефицита когнитивных функций со временем, особенно в подростковом возрасте^{69,70}. Остается определить, проявляют ли люди, у которых развивается шизофрения, преморбидный дефицит социальных когниций.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

За последние два десятилетия была проделана значительная работа по исследованию нейрональных основ когнитивных нарушений при шизофрении с использованием разнообразных методов нейровизуализации и электрофизиологии.

Здесь мы кратко остановимся на результатах исследований с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), так как это основной метод, используемый для изучения региональной специфичности и нейронных цепей, связанных с когнитивными нарушениями при шизофрении. Вместо того, чтобы пытаться обобщить очень обширную доступную литературу, мы опишем типы подходов, которые были использованы.

Региональные модели активации и когнитивные нарушения

Ранее работа с использованием фМРТ была сосредоточена на активации областей, связанных со специфическими когнитивными функциями. В целом это направление работы продемонстрировало, что у пациентов с шизофренией наблюдаются аномальные активации фМРТ в ключевых областях по сравнению со здоровым контролем во время выполнения тестов на когнитивные функции.

Если взять, для примера, оперативную память, то пациенты с шизофренией демонстрируют при фМРТ более слабую активацию в дорсолатеральной префронтальной и задней теменной коре⁷¹⁻⁷³, хотя точная картина активаций фМРТ в этих регионах может варьироваться в зависимости от характеристик задания^{74,75}. При выполнении заданий на долговременную память, пациенты с шизофренией демонстрируют сниженную активность на фМРТ в медиальных височных областях, включая гиппокамп, дорсолатеральную и вентролатеральную префронтальную кору^{76,77}. Во время заданий на зрительное восприятие у пациентов с шизофренией на фМРТ обнаружено снижение активации в латеральном затылочном комплексе^{78,79}.

В дополнение к данным о снижении активации во время когнитивных заданий иногда появляются сообщения о гиперактивации при шизофрении. Гиперактивация в участках мозга, обычно активизирующихся для определенных когнитивных функций (например, гиперактивация в дорсолатеральной префронтальной коре при включении оперативной памяти^{80,81}), часто трактуется как неэффективное использование нейрональных ресурсов. А в исследованиях, где находили гиперактивацию в областях, обычно не вовлеченных в выполняемые пациентами задания на когнитивные функции⁸², данные рассматривались как доказательства компенсаторных процессов при шизофрении.

В меньшем количестве исследований изучались нейронные основы социаль-

ных когнитивных нарушений при шизофрении, но появляющиеся данные указывают на аберрантные нейронные активации и в этой области. Например, метааналитические обзоры фМРТ исследований распознаваний выражений лиц^{83,84} показали гипofункцию в основных «социальных» областях мозга, включая миндалину и веретенообразную извилину, и гиперактивацию в зонах мозга, которые обычно не связаны с распознаванием лицевых эмоций, таких как теменная доля и верхняя височная борозда.

Точно так же аберрантная нейронная активация наблюдалась во время ментализации⁸⁵. Пациенты с шизофренией демонстрировали гипoактивацию в некоторых областях, связанных с ментализацией, таких как медиальная префронтальная кора, заднее височно-теменное соединение и вентромедиальная префронтальная кора, в то же время наблюдалась гиперактивация в дорсальной части височно-теменной области.

Меньше работы было проделано в области интегративного социального когнитивного процесса, такого как эмпатия (т.е. обмен, понимание и реагирование на эмоциональные переживания другого человека)⁸⁶⁻⁸⁸. В ходе заданий на когнитивную эмпатию (как и при ментализации), у пациентов с шизофренией на фМРТ слабее активировалось несколько ключевых областей, включая медиальную префронтальную кору и предклинье^{89,90}, в то время как при заданиях на эмоциональную эмпатию (другими словами, обмен эмоциями), наблюдалась нормальная активация^{91,92}.

Функциональные связи и когнитивные нарушения

Исследователи все чаще изучают связи между областями мозга и нейронными сетями, которые вовлечены в когнитивные процессы⁸⁰. Во время выполнения заданий на оперативную память у пациентов с шизофренией было выявлено несколько форм ослабленной межнейронной связи, по сравнению с контрольной группой: между префронтальной и теменной корой^{93,94}, между таламусом и лобно-теменной зоной⁹⁵ и между префронтальной корой и базальными ганглиями⁹⁶. Кроме того, во время заданий на эпизодическую память у пациентов с шизофренией отмечалось ослабление связи между гиппокампом и лобными областями^{97,98}.

Аналогичным образом исследования социальных когнитивных нарушений показали нарушения в связанных с ними нейронных цепях. Например, по сравнению с группой контроля пациенты с шизофренией показали ослаб-

ление функциональной связи с вовлечением лимбических структур (в том числе миндалины) во время обработки лицевого аффекта^{99,100}. Во время заданий на ментализацию, пациенты с шизофренией, по сравнению с группой контроля, показали ослабление связи между височно-теменной областью и височной долей (включая гиппокамп и среднюю височную извилину)¹⁰¹.

В то время как исследования связей дают информацию о путях и степени взаимодействия областей головного мозга, сейчас исследования начинают проходить в область более сложных исследований организации нейронных сетей и метода теории графов, которые позволяют исследовать взаимодействие больших групп ядер (см. ниже раздел «Организация нейронных сетей мозга»).

ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ИНТЕГРАЦИЮ В ОБЩЕСТВО

Внедрение антипсихотических лекарств в 1950-х годах изменило ситуацию в области лечения шизофрении и ее исходов¹⁰², но их влияние оказалось более узким, чем ожидалось. Препараты снижают психотические симптомы у большинства людей с шизофренией, и ожидалось, что это улучшение способствует улучшению интеграции в общество. Однако этого не произошло. К сожалению, использование антипсихотиков мало повлияло на функциональные исходы^{103,104}. Потребовалось некоторое время, чтобы понять отличия между ремиссией (т.е. исчезновением симптомов) и восстановлением (полное участие в обществе, работе и самостоятельной деятельности), которые зависят от других факторов, включая когниции.

Есть обширные литературные данные о связи между когнитивными нарушениями и функциональным исходом шизофрении. Например, поиск в PubMed с терминами «шизофрения», «когниции» и «функциональное функционирование» дает более 200 опубликованных статей на эту тему ежегодно с 2011 по 2017 год.

Несоциальные когниции и функциональный исход

Все ранние обзоры фокусировались на несоциальных когнициях^{10-12,105}. Они показали, что когнитивные нарушения имеют надежную связь с функциональными исходами при шизофрении. Исходы включают в себя функционирование в обществе (например, успешность на работе, самостоятельная жизнь) или способность приобретать навыки в программах реабилита-

ции для пациентов стационаров. Стабильность связи была впечатляющей, но сила связи обычно была средней ($r=0,3$) при рассмотрении отдельных когнитивных доменов. Отношения, как правило, были более сильными ($r=0,5$ или выше), если в одну шкалу объединяли несколько когнитивных доменов¹¹.

Эта связь между несоциальными когнициями и исходом была воспроизведена во многих странах, на разных языках, с различными способами оценки когнитивных функций и в различных группах пациентов. Более того, ее нашли и при изучении различных этапов болезни, включая продромальную фазу¹⁰⁶ и первый эпизод¹⁰⁷. Связь обнаруживается как в поперечных, так и проспективных исследованиях, что указывает на когнитивные нарушения как достоверный предиктор функционирования в обществе в дальнейшем. Например, несколько исследований показало значимую связь с исходом через 2-4 года после оценки¹⁰⁸⁻¹¹¹.

Социальные когниции и функциональный исход

После установленных связей между несоциальным познанием и функциональным исходом при шизофрении вопрос перешел к связи между социальными когнитивными функциями и исходами. Вскоре стало очевидно, что эта связь как минимум такая же, а часто и больше, чем у исследованных несоциальных когниций^{112,113}.

В метаанализе была показана связь от средней до большой силы между социальными когнитивными доменами и общественным функционированием, наиболее сильная связь была обнаружена с ментализацией¹¹³. Этот метаанализ показал, что социальные когниции отвечают за приблизительно 16% различий в общественном функционировании, в то время как несоциальные – приблизительно за 6%.

Со временем была установлена связь между социальными когнициями и социальным функционированием. Например, выявлена значимая связь между уровнем социальных когниций и общественным функционированием в течение периода от 1¹⁰⁷ и до 5 лет⁶⁴ в будущем.

Пути от несоциальных и социальных когниций к функционированию

В настоящее время стоит вопрос не о наличии связи, а о том, каким образом когнитивные функции влияют на функциональный исход. Учитывая очень сложную природу общественно-

го функционирования, понятно, что при шизофрении или любых других состояниях множество связей когнитивных и интеграций в общество вовлечены через другие различные переменные. Определение этих основных посредников очень важно, потому как может помочь с нахождением специфических терапевтических мишеней. Если бы мы определили ключевой посредник функционального результата, это стало бы рациональной целью для вмешательства, особенно потому, что он будет ближе к возможному интересующему результату.

В начальной серии исследований, где оценивались аспекты социальных когнитивных (восприятие эмоций и социальное восприятие) и их возможное действие как посредника между несоциальными когнитивными и функциональными исходами, было показано значительное снижение или устранение прямой связи между несоциальными когнитивными и исходом. Эти результаты были устойчивыми: в этих моделях социальные когнитивные выступают как посредник для функционального исхода^{39,114,115}, такая модель посредничества объясняет приблизительно 25% вклада в функциональные исходы¹¹⁵.

Эти модели ограничены в объеме объяснения, которое они могут предоставить. Многошаговая модель с несколькими промежуточными переменными могла бы быть более информативной в отношении путей функционального исхода при шизофрении. Однако эти модели требуют более сложного анализа (например, моделирование структурных уравнений), и их сложно проверить, если нет достаточного количества переменных, большого размера выборки и разумной теории взаимодействия этих переменных.

Помимо социальных когнитивных дополнительные промежуточные переменные между несоциальными когнитивными и функциональными исходами включают «пораженческие» убеждения (человек имеет общие негативные установки о своей возможности успешно справляться с заданиями^{116,117}) и мотивационные факторы^{118,119}. Исследование, проведенное нашей группой с использованием моделирования структурных уравнений, выявило подтверждение одного пути от раннего визуального восприятия (измеренного при помощи обратной визуальной маскировки) к функциональному исходу через социальные когнитивные, «пораженческие» убеждения и негативные мотивационные симптомы¹²⁰. Результаты показали, что когнитивные и мотивационные факторы могут быть представлены как один путь.

Более сложный паттерн взаимодействия возник из большого многоцентрового исследования в США, где

изучались пути от ранней слуховой обработки (включая MNN и другие ранние потенциалсвязанные события) до функционального исхода¹²¹. В отличие от предыдущего моделирующего исследования, это не включало в себя измерение социальных когнитивных или «пораженческих» убеждений. Финальная модель показала косвенный путь от когнитивных через негативные симптомы, а также отдельный путь от мотивационных/эмпирических негативных симптомов до функционирования. Таким образом, лишь один путь от когнитивных через мотивацию к функционированию не может полностью объяснить данные, возможно, по причине того, что в модель не были включены негативные убеждения.

Третий пример – большое многоцентровое исследование, проведенное в Италии, которое нашло множество косвенных путей между несоциальными когнитивными и функционированием. Социальные когнитивные и негативные симптомы были важны, но присутствовали и другие факторы, например, внутренняя стигма, гибкость и вовлеченность в сервисы¹²².

В целом эти сложные исследования по моделированию являются чрезвычайно полезными для поиска и проверки механизмов, посредством которых восприятие и когнитивные через ряд промежуточных переменных ведут к функционированию. Тем не менее ключевой вопрос относительно того, образуют ли когнитивные переменные и мотивационные переменные один путь или же существует множество независимых путей, остается нерешенным.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

За последнее десятилетие проявляется большая активность в разработке новых методов лечения, направленных на несоциальные и социальные когнитивные нарушения в качестве средства улучшения функциональных исходов при шизофрении.

Для несоциальных когнитивных значительные усилия по поиску новых фармакологических подходов предпринимает Национальный институт психического здоровья США (NIMH – US National Institute of Mental Health), запустивший Исследование по измерению и лечению для улучшения когнитивных при шизофрении (MATRICS – Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Также были проведены обширные исследования по когнитивной реабилитации. В целом результаты были неоднозначными.

Социальные когнитивные стали предметом разработки лечения в более позднее время. Усилия были в основном направлены на психосоциальный тренинг, на который возлагаются надежды, и лишь несколько исследований посвящено фармакологическим стратегиям.

Помимо этих основных подходов к лечению мы также рассматриваем новые доказательства того, что альтернативные вмешательства, такие как физические упражнения и нейростимуляция, могут оказаться полезными в качестве дополнения для улучшения когнитивных функций.

Несоциальные когнитивные

Фармакологические подходы

Для фармакологического улучшения несоциальных когнитивных функций был предложен широкий спектр возможных механизмов, включающих различные нейромедиаторные системы¹²³. Большинство исследований сосредоточено на глутаматергических и холинергических агентах, и меньшая часть нацелена на другие нейротрансмиттеры, такие как серотонин, дофамин, ГАМК и норадреналин.

Несмотря на значительные усилия в десятках исследований, эти агенты не были стабильно успешными в улучшении когнитивных и функционирования. В целом последний метаанализ¹²⁴ показал, что во всех доступных исследованиях ($n=93$) был выявлен значимый, хоть и совсем небольшой ($Hedges' g=0,10$), эффект на общие когнитивные, без значимого эффекта на какой-либо конкретный субдомен.

Для конкретных нейромедиаторных систем литература характеризуется отсутствием воспроизводимости результатов и только несколько агентов показали какие-либо доказательства положительных эффектов. Наиболее убедительные находки были для веществ, действующих преимущественно на глутаматергическую систему (общий уровень когнитивных функций: $g=0,19$, $n=29$; оперативная память: $g=0,13$, $n=20$). Более глубокий анализ отдельных глутаматергических веществ выявил значимый (от слабого до среднего) положительный эффект на рабочую память ($g=0,28$; $n=5$) для агонистов AMPA-рецепторов и положительную тенденцию (статистически не значимую) у мемантина/амантадина во влиянии на когнитивные функции в целом ($g=0,34$; $n=6$). По другим нейротрансмиттерным системам было очень мало результатов: ингибиторы холинэстеразы показали небольшое, но статистически значимое влияние на оперативную память ($g=0,26$; $n=6$), а дофаминергические препараты показа-

ли (статистически не значимое) влияние на область рассуждений ($g=0,34$; $n=4$).

Несмотря на несколько положительных исследований фазы II, показывающих улучшение когнитивных функций, эти результаты не были воспроизведены в более крупной III фазе исследования. Таким образом, сохраняется поле для поиска фармакологических вмешательств для улучшения когнитивных функций при шизофрении, показывающих эффективность в мультицентровых исследованиях.

Когнитивная реабилитация

В сравнении с фармакологическими подходами, у психосоциальных вмешательств для когнитивной реабилитации результаты более обнадеживающие. Используется широкий спектр подходов к когнитивной реабилитации с использованием компьютерных или некомпьютеризированных (бумага и карандаш) тренировочных упражнений с титруемым увеличением сложности по мере прохождения их участниками в течение нескольких месяцев достаточно интенсивного лечения.

Когнитивную реабилитацию можно классифицировать по двум широким направлениям: терапевтическая цель и терапевтическая модальность¹²⁵. Терапевтическая цель может варьироваться от базовых навыков восприятия с использованием подхода «снизу-вверх» (тренировка на нижнем уровне сенсорной обработки для воздействия на нейропластические процессы, которые, как принято считать, обобщаются в более высокий уровень когнитивных и функциональных исходов) до навыков верхних когнитивных уровней, используя подход «сверху-вниз» (предполагается, что улучшения будут распространяться на более низкий уровень и общественное функционирование). Терапевтические методики (модальность) могут быть в диапазоне от самоназначаемых когнитивных тренировок с минимальным вмешательством терапевта до участия в комплексных тренировках с дополнительными стратегиями мониторинга, нагрузки или другими психосоциальными вмешательствами.

Метаанализ 40 исследований показал, что независимо от цели или способа лечения реабилитация показывала статистически значимый умеренный эффект с точки зрения похожих и неизвестных когнитивных тестов ($d=0,45$ для общего когнитивного функционирования)¹²⁶. Эти изменения оказались стойкими при продолжении поддержки и активном лечении ($d=0,43$). Примечательно, что помимо улучшения в заданиях на когнитив-

ные функции появляется все больше доказательств того, что когнитивная реабилитация также связана со значимыми структурными (как серым, так и белым веществом) и функциональными (особенно в префронтальной и таламические области) изменениями мозга¹²⁷.

Важно также, что способ лечения является ключевым посредником в переходе к улучшению в общественном функционировании. При этом получается эффект когнитивного восстановления в сочетании с дополнительной психиатрической реабилитацией умеренной силы ($d=0,60$), но если когнитивная тренировка проводится отдельно, то эффект только небольшой и располагается на краю статистической значимости ($d=0,19-0,29$)¹²⁸. Таким образом, в то время как когнитивная реабилитация, как правило, дает умеренное улучшение в выполнении когнитивных задач, может потребоваться проведение дополнительных мероприятий (например, профессиональная реабилитация, стратегическое соединение или обучение навыкам) для достижения значимого реального функционального улучшения.

Новые подходы

Очевидно, что существует достаточно возможностей для улучшения лечения несоциальных нарушений при шизофрении. Усилия по разработке новых лекарств пока что разочаровывают. Хотя был достигнут большой прогресс для интегративного подхода к когнитивной реабилитации на уровне групп, существуют значительные отличия в ответах на лечение, и для многих пациентов польза незначительна. Один из возможных путей продвижения вперед заключается в том, чтобы выяснить возможности улучшения интегративной когнитивной реабилитации за счет добавления фармакотерапии. Эта область активно исследуется, хотя первые полученные результаты носят смешанный характер¹²⁹.

Еще одна возможность, которая открылась в последние годы, включает в себя использование новых нефармакологических подходов для стимулирования нейропластичности, таких как физические упражнения и нейростимуляция. Недавний метаанализ показал, что физические упражнения могут улучшать когнитивные функции при шизофрении по сравнению с анаэробной активностью в контрольной группе¹³⁰. Эти обнадеживающие результаты привели к нескольким небольшим пилотным исследованиям, которые показали, что сочетание когнитивной реабилитации и аэробных упражнений приводит к различным улучшениям некоторых аспектов когнитивных и функ-

ционирования¹³¹. Аналогичным образом на основании данных о том, что прямая транскраниальная стимуляция (tDCS) может улучшить отдельные аспекты когнитивных функций при шизофрении, несколько небольших пилотных исследований сообщили о различных преимуществах краткой когнитивной реабилитации плюс tDCS (против имитации) вмешательства в известных когнитивных задачах^{131, 132}.

Социальные когнитивные функции

Подходы к обучению

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в разработке психосоциальных методов лечения социальных когнитивных нарушений при шизофрении. Первые «proof-of-concept»-исследования показали, что краткие точечные интервенции, сосредоточенные на одной социальной когнитивной области (например, восприятие аффекта), ведут к значимым улучшениям в тестах^{133, 134}. Учитывая сложную, многогранную природу социальных взаимодействий и широкий спектр затруднений социального функционирования, наблюдаемых при шизофрении, область исследований сместилась в сторону «комплексного лечения», которое направлено на несколько, а не на одну социальную когнитивную область. Обычно это интерактивные групповые занятия, включающие широкий спектр зрительных, звуковых, видеостимулов, изображающих социальные стимулы. Хотя применяются и другие форматы, такие как индивидуальные компьютеризированные вмешательства¹³⁵.

Те результаты, которые есть на сегодняшний день, дают несколько поводов для оптимизма. Недавний метаанализ 16 исследований¹³⁶, проводившихся в различных культуральных условиях, показал улучшения (от средних до сильных) в двух наиболее часто оцениваемых областях: определение эмоций по выражению лица ($d=0,84$ в 12 исследованиях) и ментализация ($d=0,70$ в 13 исследованиях). В меньшем количестве исследований был показан большой размер эффекта на социальное восприятие ($d=1,29$ в четырех исследованиях) и от небольшого до среднего эффекта на погрешности атрибуции ($d=0,30-0,52$ в семи исследованиях).

Примечательно, что улучшения социальных когнитивных функций, связанные с лечением, не сопровождаются улучшениями в несоциальных когнитивных функциях¹³⁶, предположительно, это результат того, что социальные когнитивные изменения независимы от несоциальных. В соответствии с этим замечанием реабили-

тационные мероприятия только лишь для несоциальных когнитивных функций не приводят к значимым улучшениям в социальных когнициях¹²⁸. Помимо улучшений в выполнении тестов на социальные когниции предварительные данные также указывают на то, что социальные когнитивные вмешательства вызывают обнаруживаемые структурные и функциональные изменения мозга¹³⁷.

Хотя эти результаты весьма обнадеживают, это относительно молодая область исследований, и следует учитывать несколько факторов¹³⁸. Во-первых, большинство исследований включает небольшие выборки (<20), качество методологии значительно отличается, а стойкость эффекта от лечения в большинстве случаев неизвестна. Во-вторых, в настоящее время нет единого мнения об оптимальном наборе показателей для клинической оценки исходов в социальных когнициях. В-третьих, трансляция улучшений от лечения в отношении повседневного функционирования до сих пор не была последовательно продемонстрирована.

Таким образом, остается несколько открытых вопросов. Например, неясно, какой тип социальных когнитивных тренингов (например, групповой или индивидуальный компьютеризированный) является оптимальным и нужно ли основывать формат лечения на персональных характеристиках пациентов.

Новые подходы

Немногочисленные усилия по разработке фармакологических подходов к социальным когнициям при шизофрении были сосредоточены на окситоцине. Опираясь на обширные базовые и клинические доказательства того, что этот нейропептид повышает значимость социальной информации^{139,140,141}, в ряде исследований изучалось влияние интраназального окситоцина с использованием стратегий однократного или повторного введения на выполнение заданий на социальные когнитивные функции. Результаты были противоречивыми. Недавний метаанализ 12 исследований, в которых участники были рандомизированы на группы окситоцин и плацебо, не показал эффекта в тестах на социальные когниции, хотя были некоторые данные (от очень небольшого числа исследований) о значимом (хотя и малом, $d=0,20$) эффекте повышения уровня (например, ментализации), но не при сниженном уровне в заданиях на социальные когниции¹⁴².

В двух исследованиях оценивалась аугментация окситоцином в ходе программ социальной когнитивной тренировки, используя очень разные страте-

гии, и результаты получились противоречивые. Наша группа сравнивала назначения окситоцина (в сравнении с плацебо) только перед каждой тренировочной сессией и обнаружила дифференциальное улучшение в одном аспекте эмпатии (насколько хорошо испытуемый может отслеживать мгновенные изменения в настроении у другого человека, что называется эмпатической точностью)¹⁴³, тогда как в другом исследовании, где окситоцин назначался дважды в день постоянно в течение всего лечения, улучшений в социальных когнициях найдено не было¹⁴⁴.

Помимо окситоцина исследования начали изучать возможность улучшения социальных когниций при шизофрении с помощью физических упражнений и нейростимуляции tDCS. Только несколько исследований изучили эффекты упражнений и показали ранние обнадеживающие результаты ($g=0,71$, на основании трех исследований)¹³¹. Начальное исследование нашей команды показало, что один сеанс tDCS (по сравнению с симуляцией), воздействующий на префронтальную кору, значимо улучшает показатели в тестах на распознавание лиц и эмоций, но не показал улучшений в других областях социальных когниций¹⁴⁵. Однако последующее исследование tDCS, где применялось два сеанса воздействия на префронтальную кору, не показало никаких улучшений в социальных когнитивных функциях¹⁴⁶.

Подведем итог: окситоцин и tDCS кажутся безопасными и хорошо переносимыми потенциальными дополнениями к психосоциальным вмешательствам, хотя еще предстоит определить, как применять их оптимально (например, какую дозировку использовать¹⁴⁷) для усиления эффекта социальной когнитивной тренировки.

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В этом разделе мы рассмотрим то, что находится на горизонте исследований когнитивных функций при шизофрении. Темы выборочные, и мы могли бы предпочесть другие. В первой части мы обсуждаем направления исследований, которые расширяются и уже имеют достаточно большую базу данных для их поддержки. Во второй — мы обсуждаем области, которые только начинают развиваться, но могут существенно изменить наше понимание когнитивных функций при шизофрении.

Последние области с возрастающим интересом

Связь мотивации с когнициями

Наблюдается значительный исследовательский интерес в том, как когнитивные процессы взаимодействуют с нарушениями в мотивации и эмоциях при шизофрении. Трансляционные исследования, основанные на развитии аффективной нейробиологии, были сосредоточены на том, как нарушения в обработке информации, связанной с вознаграждением, соотносятся с уменьшением вовлеченности в поведение, направленное на достижение цели. Большая часть этой работы основывается на последовательном обнаружении того, что немедленные гедонистические ответы на полезные или приятные стимулы при шизофрении в значительной степени не повреждены¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, что указывает на то, что мотивационные нарушения являются не просто отражением сниженной способности испытывать удовольствие. Вместо этого люди с шизофренией, похоже, испытывают трудности с использованием информации, связанной с вознаграждением, для адаптивного руководства будущим поведением. Это привело к тому, что исследователи шизофрении разработали и протестировали многокомпонентные модели вычислительных процессов, посредством которых информация, связанная с вознаграждением, преобразуется в продуктивную целенаправленную деятельность^{151,152}.

Люди с шизофренией обнаруживают нарушения в нескольких подкомпонентах обработки вознаграждений, которые включают применение когнитивных операций для поощряющих стимулов. К ним относятся нарушения в долговременной памяти для полезного/приятного опыта^{153,154}, обработка обучения и прогнозирования ошибок¹⁵⁵⁻¹⁵⁷, представление и поддержание значений вознаграждения в оперативной памяти¹⁵⁸, принятие решений относительно затрат на получение награды¹⁵⁹ и ожидание/предчувствие будущей награды^{160,161}. Нарушения в этих областях часто (хотя и не всегда) связаны с клиническими проявлениями мотивационных негативных симптомов (например, ангедония, асоциальность).

Недавние исследования в этом направлении выявили нарушения на стыке эмоций и процессов когнитивного контроля. Например, в отличие от здоровых людей, при шизофрении поощрительные стимулы не повышают работоспособность и не связаны с нейронной активацией (в частности, дорсолатеральной префронтальной коры) при выполнении заданий на ког-

нитивный контроль¹⁶²⁻¹⁶⁴, это явление описано как нарушенный «когнитивный контроль мотивации». Эта неспособность активизировать когнитивный контроль, требующийся для формулировки и выполнения целенаправленных действий, также связан с негативными мотивационными симптомами.

Вклад нарушений когнитивного контроля при шизофрении также распространяется и на обработку негативных эмоциональных стимулов. Например, люди с шизофренией проявляют сниженную способность подавлять, используя стратегии эмоциональной регуляции, такие как когнитивная переоценка или направленное внимание, ответ на неприятные раздражители¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Кроме того, они демонстрируют ослабленную способность соответствующим образом модулировать или отфильтровывать отрицательные раздражители во время выполнения задач, включающих когнитивный контроль (например, оперативная память, внимание)^{168,169}. Опять же, эти нарушения контроля часто, но не всегда, были связаны с негативными симптомами или плохим функционированием.

В целом появляется все больше свидетельств широко распространенной дезинтеграции между когнитивными и мотивационными/эмоциональными процессами при шизофрении, что, по-видимому, имеет важные клинические и функциональные последствия.

Неблагоприятные воздействия в детстве и когнитивные функции

Неблагоприятные воздействия в детстве, такие как физическое и/или эмоциональное пренебрежение/насилие, бедность, недоедание, травматический опыт, могут иметь длительные негативные последствия. Это влияет на развитие мозга таким образом, что у людей появляются как структурные^{170,171} так и функциональные¹⁷² церебральные нарушения во взрослом возрасте. Поскольку неблагоприятные обстоятельства в детстве также связаны с повышением риска развития тяжелых психических заболеваний, включая шизофрению^{173,174}, возникло предположение, что такие обстоятельства могут вносить определенный вклад в особенности расстройств, включая и когнитивные нарушения.

В нескольких исследованиях изучалось влияние неблагоприятных ситуаций в детском возрасте на когнитивные способности при шизофрении, в первую очередь на несоциальные когниции, и результаты были противоречивые. Последний метаанализ показал небольшой эффект детского неблагоприятного влияния на когнитивные функции при шизофрении, и этот эффект был

значимо меньше, чем в контрольной группе¹⁷⁵. Однако в этом метаанализе рассматривались только исследования несоциальных когниций и не рассматривалось, как различные виды неблагоприятных воздействий и время этих явлений (например, пренебрежение и травма или раннее и позднее детство) могут повлиять на когнитивные функции при шизофрении. Примечательно, что выводы из недавних исследований показывают, что социальные когнитивные нарушения в большей степени связаны с пренебрежением, чем другими видами невзгод^{176,177}.

Дальнейшие механизмы, через которые неблагоприятные события детства могут влиять на когнитивные функции при шизофрении (например, нейровоспаление, нейронные изменения), или любые факторы, которые могут модулировать этот механизм (например, пол, генетические или эпигенетические процессы), остаются в основном неизвестными¹⁷⁸⁻¹⁸⁰.

Метакогниции

Метакогниции получили заметный интерес как в клинических, так и терапевтических исследованиях шизофрении. Поскольку этот термин впервые был использован в контексте психоза в 1980-х годах, для описания мыслей о собственных мыслях в модели формирования психотических симптомов^{181,182} определения метакогниций значительно различаются, причем некоторые из них довольно сильно. В качестве примера широкого определения, Lysaker и соавт.^{183,184} предположили, что метакогниции относятся к ряду видов деятельности, начиная от дискретных (т.е. создание идеи о конкретной мысли или эмоции) до высокосинтетических (т.е. формирование из отдельных мыслей сложных представлений о себе и других). С этой точки зрения, метакогниции позволяют людям «получить доступ к чувству себя (и других), которое является многогранным и многомерным, и в то же время позволяют этому чувству себя и других изменяться ответственно и адаптивно при изменении контекста»¹⁸³.

Десятки исследований в настоящее время документируют нарушения в метакогнициях у лиц с шизофренией, или находящихся в риске развития, с использованием дискретного (основанного, главным образом, на самозаполняемых опросниках) или обширного (основанного, в первую очередь, на клинических описаниях) определения^{183,185,186}. Кроме того, индексы метакогнитивных нарушений показывают связи с широким спектром клинических особенностей, включая позитивные, негативные симптомы и явления

дезорганизации, социальные и несоциальные когниции, мотивации, самопонимание, инсайт и функциональные исходы^{183,185,187,188}.

Наличие разных определений метакогниций создает сложности для обобщения результатов исследований в этой области. Например, более широкие определения метакогниций, по-видимому, в значительной степени совпадают с другими областями, рассматриваемыми в настоящей статье, включая аспекты социальных когниций (например, ментализация, эмпатия) и несоциальных когниций (например, когнитивный контроль, мониторинг производительности). Хотя можно утверждать, что это отдельные конструкции^{189,190}, о степени совпадения между ними можно поспорить.

Аналогичным образом в настоящее время существует по крайней мере четыре различных метода психотерапии при шизофрении, каждый из которых включает термин «метакогниции» в своих названиях¹⁹¹, так же как метакогнитивно-ориентированная когнитивная реабилитация и тренинг социальных навыков^{192,193}. Тем не менее, эти программы выглядят скорее разными. Действительно, это привело к дискуссии в литературе о шизофрении о том, что представляет собой «истинное» метакогнитивное лечение^{184,194,195}. Следовательно, остаются фундаментальные вопросы о масштабах и границах этой конструкции и о том, как ее можно наиболее продуктивно отличить от других областей исследований шизофрении.

Зарождающиеся области с потенциальным вкладом

Нейровоспаление и когнитивные функции

Накопленные данные свидетельствуют о наличии аномалий иммунной системы при шизофрении. Например, эпидемиологические исследования выявили связь между материнской инфекцией во время беременности и повышенным риском развития шизофрении^{196,197}. Кроме того, метаанализ показал связь между шизофренией и аутоиммунными расстройствами¹⁹⁸. Последние данные генетических исследований указывают на то, что связанные с шизофренией локусы включают несколько генов, вовлеченных в иммунную систему¹⁹⁹. У пациентов выявляются повышенные уровни воспалительных маркеров в периферической крови²⁰⁰ и усиление активации центральной иммунной системы²⁰¹.

Пока только несколько исследований изучили связи между воспалением и когнитивными нарушениями при шизофрении. Большинство из них

было сосредоточено на периферических маркерах воспаления, и результаты были неоднозначными. Например, пациенты с повышенными уровнями маркеров периферического воспаления показали худшие когнитивные способности, чем пациенты с более низкими уровнями воспаления²⁰². Изучение пациентов с первым эпизодом психоза обнаружило, что более высокие уровни воспаления были связаны с более сильными когнитивными нарушениями²⁰³, в то время как другое исследование показало противоположную картину²⁰⁴.

Связи между воспалением и когнитивными могут отличаться в зависимости от подгруппы пациентов. Например, воспаление было связано с когнитивными нарушениями только у пациентов, которые не употребляли запрещенные вещества или алкоголь²⁰⁵, или только когда пациенты испытывали острые психотические симптомы²⁰⁶.

Таким образом, в то время как ограниченное число исследований, как правило, поддерживает идею о том, что воспаление связано с когнитивными нарушениями при шизофрении, характер и сила этой связи до сих пор неясны.

Компьютерное моделирование когнитивных процессов

Вычислительная психиатрия является новой областью, в которой используются междисциплинарные инструменты вычислительной нейробиологии, включая алгоритмы машинного обучения, для решения сложных задач, таких как классификация подгрупп и характеристика когнитивных нарушений²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Вычислительная психиатрия включает в себя как подходы, основанные на данных, так и основанные на теориях. Подходы, основанные на данных, до сих пор не были направлены на исследование когнитивных нарушений. Подходы, основанные на теории, используют математические модели, чтобы на глубоком уровне понять когнитивные нарушения при шизофрении. Например, одна биофизическая модель, ориентированная на корковые микропути и нарушение рабочей памяти при шизофрении^{210,211}, предполагает, что нарушается баланс возбуждения-торможения вследствие нарушения глутаматергической передачи сигналов, что может объяснить дефициты в оперативной памяти. В другой модели предполагается, что снижение ГАМК-ергической активности в зрительной коре и нарушение связи между боковым ядром и латеральным колленчатым телом ведут при шизофрении к нарушениям зрительного восприятия²¹². Еще один подход сосредоточен на про-

цессах, являющихся производными из конкретных нейронных вычислительных процессов (например, обучение с подкреплением) для изучения скрытых процессов, которые могут способствовать ухудшению производительности пациентов во время заданий на обучение с подкреплением^{156,213}. Наконец, прогнозирующее кодирование (основанное на байесовских выводах) представляет собой нейровычислительный процесс, который может помочь объяснить нарушения восприятия у пациентов с шизофренией (например, MMN, восприятие движения)^{214,215}.

Вычислительная психиатрия является новой областью, которая может дать ценную информацию о базовых механизмах когнитивных нарушений при шизофрении.

Когнитивные и дистанционные цифровые технологии

В настоящее время существует значительный интерес к удаленному проведению когнитивных оценок на мобильных устройствах. Однако преимущества такого типа оценки неясны. Не было установлено, что частые, очень краткие когнитивные оценки с неопределенной достоверностью более ценны, чем более редкие и длительные оценки с известной достоверностью. Кроме того, в нахождении тестируемого в одном помещении с участником есть преимущества в виде наблюдения за концентрацией и усиления тестируемого на выполнении задания, что невозможно при удаленной оценке. С другой стороны, преимущества могли бы быть в случае, когда участники проходят тесты со своего домашнего компьютера (не со смартфона), тогда параметры тестирования и визуальные стимулы могут приблизительно соответствовать лабораторным условиям. Такое расположение позволяет избавить участника от необходимости посещения лаборатории, в то же время оно не позволяет контролировать степень участия в тестах.

Важно не забывать об отличиях между двумя способами получения информации: активным и пассивным. Это отличие не было актуально до появления смартфонов. Активный сбор данных – это все, что предполагает преднамеренные ответы со стороны участника, такие как заполнение экологического опроса о том, что они делают или как они себя чувствуют. С другой стороны, пассивный сбор данных не требует действий со стороны участников. Он включает в себя использование глобальной системы позиционирования (GPS), чтобы оценить количество мест или расстояние, пройденное участниками^{216,217}. Воз-

можность сбора пассивных данных в течение длительных периодов времени и без каких-либо усилий со стороны субъектов открывает новый мир информации, полученной из больших данных (big data)²¹⁸. Возможно, что когнитивно значимые показатели могут быть получены путем пассивного сбора данных, но это еще предстоит продемонстрировать.

Организация нейрональной сети мозга

Как уже упоминалось выше, исследования от отдельных областей мозга сместили свой фокус на нейрональные связи, что соответствует одной из наиболее влиятельных теорий патофизиологии шизофрении – теории нарушения соединений нейронов^{219,220}. Согласно этой теории, некоторые признаки шизофрении, в том числе проблемы в социальном функционировании, возникают из-за проблем в нейронных связях.

До недавнего времени эта область была ограничена инструментами по исследованию нейрональных связей в виде функциональной нейровизуализации и подавляющая часть работ исследовала связи между парами областей мозга. Одним из ключевых событий был переход от традиционного (источникоснованного) подхода к нейронным связям к графоснованным методам исследования организации нейрональных сетей мозга²²¹. Теория графов предоставляет мощные количественные инструменты для анализа нейрональных сетей мозга и их организации. Она может характеризовать структуру сети, определяя локальные вклады отдельных узлов и соединений, а также глобальную способность сети интегрировать информацию²²².

Исследования шизофрении с применением теории графов пока что дали смешанные результаты^{223,224}, возможно, потому что некоторые исследования использовали состояние покоя и других задач на основе визуализации. Тем не менее эти подходы имеют огромный потенциал для понимания психиатрических состояний. Вполне вероятно, что шизофрения, как и другие большие психические заболевания, связана со специфичными и особыми нарушениями нейрональных связей²²⁵.

ВЫВОДЫ

Прорывы, постепенные шаги и разочарование

Если мы посмотрим на события последних 5-10 лет, то создается впечатление, что большинство достижений было постепенными шагами к лучшему пониманию природы и значе-

ния когнитивных функций при шизофрении. Некоторые из этих шагов стали возможными благодаря достижениям в смежных областях науки, таких как нейровизуализация, социология, нейробиология, методы больших данных или нейрофармакология. Кроме того, многие из достижений отражают недавнюю эмпирическую зрелость, в которой метаанализы были использованы для обнаружения сигналов путем объединения большого количества исследований, или были созданы многоцентровые консорциумы для исследования большого количества субъектов с подробными оценками и фенотипированием.

Помимо неизбежного продвижения вперед с постепенными шагами некоторые области, связанные с когнитивными функциями при шизофрении, в последние годы, казалось, сделали большие скачки. На наш субъективный взгляд, список таких примеров будет включать значительные достижения в методах нейровизуализации, таких как методы нейронных связей и анализ нейронных сетей, высокоинформативное моделирование путей от мозговых процессов к интеграции в общество и повседневного функционирования, а также быстрое включение методов и концепций из социальной и эмоциональной нейронаук.

В отличие от этих областей впечатляющего воздействия, мы отмечаем одну область разочарования. У нас до сих пор нет мощных методов улучшения когнитивных функций при шизофрении. Разработки в области нефармакологических методов впечатляют, но они не являются надежным обобщением для функционально значимых улучшений. Что касается новых лекарств, то значительный энтузиазм в исследованиях на ранней фазе не был реализован в более крупных и широких исследованиях III фазы. Кажется, что значимые улучшения когнитивных функций при шизофрении близки, однако все так же неуловимы.

Выделение подгрупп и диагностика шизофрении

Национальный институт психического здоровья США запустил Проект по разработке Критериев предметной области исследования (Research Domain Criteria – RDoC), который задает провокационный вопрос, будут ли специфические психиатрические диагнозы, такие как шизофрения, соответствовать нашим быстро растущим знаниям в области нейронаук^{226,227}. В результате этого акцента многие исследования и некоторые многоцентровые консорциумы в настоящее время набирают участников по различ-

ным психотическим расстройствам, а не только по шизофрении для решения ключевых научных вопросов. Например, Консорциум по промежуточным фенотипам биполярного расстройства и шизофрении (Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes Consortium) предложил биотипы, основанные на когнитивном функционировании, которые можно сравнить с точки зрения их внешней валидности с существующими диагностическими классификациями^{228,229}. Таким же образом Консорциум по генетике эндофенотипов при шизофрении (Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia) внимательно изучил генетические влияния на широкий спектр когнитивных эндофенотипов для шизофрении, тем самым обеспечив путь к выявлению генетических подгрупп пациентов или выделения генетической архитектуры расстройства^{230,231}.

Возможно, лучшее понимание мозговых основ когнитивных, эмоциональных и мотивационных областей приведет к реорганизации диагностических групп. Если это так, шизофрения может перестать существовать как отдельное расстройство и будет объединена с другими типами психозов или разделена на биологически валидизированные подтипы. Хотя мы и можем спекулировать на таких долгосрочных возможностях, факт остается фактом: шизофрения не исчезнет в качестве диагноза в ближайшее время. Пока шизофрения является диагнозом, ключевой вопрос будет заключаться в том, могут ли когнитивные нарушения быть частью диагноза. Эти изменения были очень близки к реализации в DSM-5, в котором когниции предлагались как одна из дименсий. Позже, в процессе пересмотра, когниции были перенесены из основной части руководства в раздел 3, означающий, что для включения нужны дополнительные исследования.

В МКБ-11 дело обстоит иначе, там когнитивные нарушения входят в список квалификаторов шизофрении²³². Это означает, что они будут оценены после кодирования диагноза наряду с другими ключевыми признаками болезни, такими как позитивные, негативные и депрессивные симптомы. Когнитивные функции были выделены как классификатор, потому что они влияют на прогноз и план лечения болезни. Основанием для включения является то, что знания об уровне когнитивного функционирования помогут клиницистам и семьям пациентов предвидеть степень проблем и успехов пациентов на работе, в школе, в общественном функционировании или реабилитации.

Этот шаг означает, что впервые врачам по всему миру будет предложено заметить, оценить и записать когнитивный статус больных шизофренией в рамках рутинной диагностики.

Библиография

1. Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
2. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Berlin: Springer, 1913.
3. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8th ed Leipzig: Barth, 1913.
4. Zubin J. Symposium on statistics for the clinician. J Clin Psychol 1950;6:1-6.
5. Zubin J, Spring B. Vulnerability: a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 1977;86:103-26.858828
6. Shakow D. Segmental set. Arch Gen Psychiatry 1962;6:1-17.13911157
7. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. Lancet 1976;2:924-6.62160
8. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN et al. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1979;36:735-9.36863
9. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1986;43:126-35.2868701
10. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatry 1996;153:321-30.8610818
11. Green MF, Kern RS, Braff DL et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull 2000;26:119-36.10755673
12. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. Schizophr Res 2004;72:41-51.15531406
13. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 1993;162:43-8.8425138
14. Green MF, Marder SR, Glynn SM et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. Biol Psychiatry 2002;51:972-8.12062881
15. Green MF. Cognitive remediation in schizophrenia: is it time yet? Am J Psychiatry 1993;150:178-87.8422068
16. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of the cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2001;158:176-84.11156796
17. Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenia disorders. Schizophr Bull 1984;10:160-203.6729409
18. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM et al. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:29-39.15531405
19. Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and

- neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2015;172:17-31.25553496
20. Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3:469-79.10562726
 21. Green MF, Olivier B, Crawley JN et al. Social cognition in schizophrenia: recommendations from the MATRICS New Approaches Conference. *Schizophr Bull* 2005;31:882-7.16135561
 22. Green MF, Penn DL, Bentall R et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211-20.18184635
 23. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.18549876
 24. Nuechterlein KH, Robbins TW, Einar H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 2005;31:870-4.16150960
 25. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.19413446
 26. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.9673998
 27. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:21-8.15531404
 28. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving notions of schizophrenia as a developmental neurocognitive disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:881-92.29198285
 29. Bora E, Lin A, Wood SJ et al. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:1-15.24611632
 30. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.22949733
 31. Healey KM, Bartholomeusz CF, Penn DL. Deficits in social cognition in first episode psychosis: a review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2016;50:108-37.27771557
 32. McCleery A, Horan WP, Green MF. Social cognition during the early phase of schizophrenia In: P Lysaker, G Dimaggio, M Brune (eds). *Metacognition and social cognition in schizophrenia*. New York: Elsevier, 2014: 9-57.
 33. Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.25749019
 34. Javitt DC. When doors of perception close: bottom-up models of disrupted cognition in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2009;5:249-75.19327031
 35. Green MF, Lee J, Wynn JK et al. Visual masking in schizophrenia: overview and theoretical implications. *Schizophr Bull* 2011;37:700-8.21606322
 36. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:939-44.7979881
 37. Butler PB, Schechter I, Zemon V et al. Dysfunction of early-stage visual processing in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1126-33.11431235
 38. Rund BR. Backward-masking performance in chronic and nonchronic schizophrenics, affectively disturbed patients, and normal control subjects. *J Abnorm Psychol* 1993;102:74-81.8436702
 39. Sergi MJ, Rasseovsky Y, Nuechterlein KH et al. Social perception as a mediator of the influence of early visual processing on functional status in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163:448-54.16513866
 40. Bedwell JS, Rasseovsky Y, Orem DM et al. The backward masking red light effect in schizophrenia: relationship to clinical features and neurocognitive performance. *J Abnorm Psychol* 2011;120:490-6.21280929
 41. Leitman DI, Sehatpour P, Higgins BA et al. Sensory deficits and distributed hierarchical dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:818-27.20478875
 42. Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:762-72.16497277
 43. Erickson MA, Ruffe A, Gold JM. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry* 2016;79:980-7.26444073
 44. Naatanen R, Jiang D, Lavikainen J et al. Event-related potentials reveal a memory trace for temporal features. *Neuroreport* 1993;5:310-2.8298095
 45. Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N et al. Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport* 2006;17:1043-6.16791100
 46. Wynn JK, Sugar C, Horan WP et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010;67:940-7.20074704
 47. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-36.15699289
 48. Light GA, Swerdlow NR, Braff DL. Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1624-32.18271737
 49. Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA et al. Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:469-76.8192549
 50. Kazui H, Yoshida T, Takaya M et al. Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:20-30.22163230
 51. Trotta A, Murray RM, MacCabe JH. Do pre-morbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:381-94.25065268
 52. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. *Schizophr Bull* 2015;41:1095-104.25616505
 53. Bora E, Pantelis C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2016;175:72-8.27117677
 54. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:112-25.19767349
 55. Sasson NJ, Pinkham AE, Weittenhiller LP et al. Context effects on facial affect recognition in schizophrenia and autism: behavioral and eye-tracking evidence. *Schizophr Bull* 2016;42:675-83.26645375
 56. Eack SM, Wojtalik JA, Keshavan MS et al. Social-cognitive brain function and connectivity during visual perspective-taking in autism and schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;183:102-9.28291690
 57. Tobe RH, Corcoran CM, Breland M et al. Differential profiles in auditory social cognition deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: a preliminary analysis. *J Psychiatr Res* 2016;79:21-7.27131617
 58. Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C et al. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr Res* 2017;185:161-6.28089135
 59. Zheng W, Zhang QE, Cai DB et al. Neurocognitive dysfunction in subjects at clinical high risk for psychosis: a meta-analysis. *J Psychiatry Res* 2018;103:38-45.29772485
 60. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 2014;40:744-55.23770934
 61. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009;195:475-82.19949193
 62. De Herdt A, Wampers M, Vancampfort D et al. Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;149:48-55.23830855
 63. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. Neurocognition and duration of psychosis: a 10-year follow-up of first-episode patients. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.26101305
 64. McCleery A, Lee J, Fiske AP et al. Longitudinal stability of social cognition in schizophrenia: a 5-year follow-up of social perception and emotion processing. *Schizophr Res* 2016;176:467-72.27443808
 65. Friedman JI, Harvey PD, Coleman T et al. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's

- disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 2001;158:1441-8.11532729
66. Thompson WK, Savla GN, Vahia IV et al. Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter? *Schizophr Res* 2013;143:90-6.23218560
 67. Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:61-9.7654790
 68. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398-402.7968076
 69. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:160-9.20048021
 70. MacCabe JH, Wicks S, Lofving S et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry* 2013;70:261-70.23325066
 71. Hahn B, Robinson BM, Leonard CJ et al. Posterior parietal cortex dysfunction is central to working memory storage and broad cognitive deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2018;38:8378-87.30104335
 72. Barch DM, Csernansky JG. Abnormal parietal cortex activation during working memory in schizophrenia: verbal phonological coding disturbances versus domain-general executive dysfunction. *Am J Psychiatry* 2007;164:1090-8.17606661
 73. Driesen NR, Leung HC, Calhoun VD et al. Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol Psychiatry* 2008;64:1026-34.18823880
 74. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006;20:497-510.16938013
 75. Lee J, Folley BS, Gore J et al. Origins of spatial working memory deficits in schizophrenia: an event-related fMRI and near-infrared spectroscopy study. *PLoS One* 2008;3:e1760.18335036
 76. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C et al. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:863-74.19411370
 77. Ragland JD, Ranganath C, Harms MP et al. Functional and neuroanatomic specificity of episodic memory dysfunction in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study of the relational and item-specific encoding task. *JAMA Psychiatry* 2015;72:909-16.26200928
 78. Green MF, Glahn D, Engel SA et al. Regional brain activity associated with visual backward masking. *J Cogn Neurosci* 2005;17:13-23.15701236
 79. Silverstein SM, Harms MP, Carter CS et al. Cortical contributions to impaired contour integration in schizophrenia. *Neuropsychologia* 2015;75:469-80.26160288
 80. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.15846819
 81. Karlsgodt KH, Sanz J, van Erp TG et al. Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:143-50.19196494
 82. Haut KM, van Erp TG, Knowlton B et al. Contributions of feature binding during encoding and functional connectivity of the medial temporal lobe structures to episodic memory deficits across the prodromal and first-episode phases of schizophrenia. *Clin Psychol Sci* 2015;3:159-74.25750836
 83. Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:136-45.21993193
 84. Li H, Chan RC, McAlonan GM et al. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 2010;36:1029-39.19336391
 85. Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1240-50.28575475
 86. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004;3:71-100.15537986
 87. Singer T, Lamm C. The social neuroscience of empathy. *Ann NY Acad Sci* 2009;1156:81-96.19338504
 88. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.21071616
 89. Harvey PO, Zaki J, Lee J et al. Neural substrates of empathic accuracy in people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:617-28.22451493
 90. Smith MJ, Schroeder MP, Abram SV et al. Alterations in brain activation during cognitive empathy are related to social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:211-22.24583906
 91. Horan WP, Jimenez AM, Lee J et al. Pain empathy in schizophrenia: an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:783-92.26746181
 92. Vistoli D, Lavoie MA, Sutliff S et al. Functional MRI examination of empathy for pain in people with schizophrenia reveals abnormal activation related to cognitive perspective-taking but typical activation linked to affective sharing. *J Psychiatry Neurosci* 2017;42:262-72.28556774
 93. Deserno L, Sterzer P, Wustenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.22219266
 94. Quide Y, Morris RW, Shepherd AM et al. Task-related fronto-striatal functional connectivity during working memory performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:468-75.24016726
 95. Eryilmaz H, Tanner AS, Ho NF et al. Disrupted working memory circuitry in schizophrenia: disentangling fMRI markers of core pathology vs other aspects of impaired performance. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2411-20.27103065
 96. Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S et al. Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013;74:122-9.23290498
 97. Hutcheson NL, Sreenivasan KR, Deshpande G et al. Effective connectivity during episodic memory retrieval in schizophrenia participants before and after antipsychotic medication. *Hum Brain Mapp* 2015;36:1442-57.25504918
 98. Ray KL, Lesh TA, Howell AM et al. Functional network changes and cognitive control in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2017;15:161-70.28529872
 99. Cao H, Bertolino A, Walter H et al. Altered functional subnetwork during emotional face processing: a potential intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:598-605.27145286
 100. Bjorkquist OA, Olsen EK, Nelson BD et al. Altered amygdala-prefrontal connectivity during emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;175:35-41.27083779
 101. Bitsch F, Berger P, Nagels A et al. Impaired right temporoparietal junction-hippocampus connectivity in schizophrenia and its relevance for generating representations of other minds. *Schizophr Bull* (in press).
 102. Braslow J. Mental ills and bodily cures: psychiatric treatment in the first half of the twentieth century. Berkeley: University of California Press, 1997.
 103. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994;151:1409-16.8092334
 104. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.23172003
 105. Green M, Walker E. Susceptibility to backward masking in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 1984;141:1273-5.6486266
 106. Carrion RE, Goldberg TE, McLaughlin D et al. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2011;168:806-13.21536691
 107. Horan WP, Green MF, DeGroot M et al. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull* 2012;38:865-72.21382881
 108. Gold JM, Goldberg RW, McNary SW et al. Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2002;159:1395-401.12153834
 109. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:473-9.14992973
 110. Stirling J, White C, Lewis S et al. Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 2003;65:75-86.14630300
 111. Friedman JI, Harvey PD, McGurk SR et al. Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002;159:1388-94.12153833

112. Couture SM, Penn DL, Roberts DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2006;32(Suppl. 1):S44-63.16916889
113. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.20620163
114. Brekke JS, Kay DD, Kee KS et al. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;80:213-25.16137859
115. Schmidt SJ, Mueller DR, Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl. 2):S41-54.21860046
116. Couture SM, Blanchard JJ, Bennett ME. Negative expectancy appraisals and defeatist performance beliefs and negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;189:43-8.21704387
117. Grant PM, Beck AT. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:798-806.18308717
118. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.16513862
119. Quinlan T, Roesch S, Granholm E. The role of dysfunctional attitudes in models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;157:182-9.24924405
120. Green MF, Helleman G, Horan WP et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1216-624.23026889
121. Thomas ML, Green MF, Helleman G et al. Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:37-46.27926742
122. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.25273301
123. Geyer MA, Tamminga CA. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: neuropharmacological aspects. *Psychopharmacology* 2004;174:1-2.
124. Sinkeviciute I, Begemann M, Prikken M et al. Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:22.30361502
125. Best MW, Bowie CR. A review of cognitive remediation approaches for schizophrenia: from top-down to bottom-up, brain training to psychotherapy. *Expert Rev Neurother* 2017;17:713-23.28511562
126. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-85.21406461
127. Penades R, Gonzalez-Rodriguez A, Catalan R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry* 2017;7:34-43.28401047
128. Prikken M, Konings MJ, Lei WU et al. The efficacy of computerized cognitive drill and practice training for patients with a schizophrenia-spectrum disorder: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2019;204:368-74.30097278
129. Harvey PD, Sand M. Pharmacological augmentation of psychosocial and remediation training efforts in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:177.28993740
130. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.27521348
131. Jahshan C, Rassovsky Y, Green MF. Enhancing neuroplasticity to augment cognitive remediation in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2017;8:191.29021765
132. Gupta T, Kelley NJ, Pelletier-Baldelli A et al. Transcranial direct current stimulation, symptomatology, and cognition in psychosis: a qualitative review. *Front Behav Neurosci* 2018;12:94.29892215
133. Horan WP, Kern RS, Penn DL et al. Social cognition training for individuals with schizophrenia: emerging evidence. *Am J Psychiatr Rehabil* 2008;11:205-52.
134. Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012;38:1092-104.21525166
135. Nahum M, Fisher M, Loewy R et al. A novel, online social cognitive training program for young adults with schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e11-9.25267937
136. Kurtz MM, Gagen E, Rocha NBF et al. Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: a critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clin Psychol Rev* 2016;43:80-9.26437567
137. Campos C, Santos S, Gagen E et al. Neuroplastic changes following social cognition training in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2016;26:310-28.27541742
138. Horan WP, Green MF. Treatment of social cognition in schizophrenia: current status and future directions. *Schizophr Res* 2019;203:3-11.28712968
139. Ebert A, Brune M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:375-88.29019100
140. Grace SA, Rossell SL, Heinrichs M et al. Oxytocin and brain activity in humans: a systematic review and coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Psychoneuroendocrinology* 2018;96:6-24.29879563
141. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of human oxytocin research. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;35:321-48.28864976
142. Burkner PC, Williams DR, Simmons TC et al. Intranasal oxytocin may improve high-level social cognition in schizophrenia, but not social cognition or neurocognition in general: a multilevel Bayesian meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1291-303.28586471
143. Davis MC, Green MF, Lee J et al. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2070-7.24637803
144. Cacciotti-Sajia C, Langdon R, Ward PB et al. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray and social cognition training for young people with early psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:483-93.24962607
145. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn J et al. The effect of transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 2015;165:171-4.25934168
146. Rassovsky Y, Dunn W, Wynn JK et al. Single transcranial direct current stimulation in schizophrenia: randomized, cross-over study of neurocognition, social cognition, ERPs, and side effects. *PLoS One* 2018;13:e0197023.29734347
147. Wynn JK, Green MF, Helleman G et al. A dose-finding study of oxytocin using neurophysiological measures of social processing. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:289-94.30082892
148. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.18562345
149. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006;32:259-73.16221997
150. Horan WP, Wynn JK, Kring AM et al. Electrophysiological correlates of emotional responding in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2010;119:18-30.20141239
151. Kring AM, Barch DM. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:725-36.24461724
152. Strauss GP, Whearty KM, Frost KH et al. An affective neuroscience model of impaired approach motivation in schizophrenia. *NSNebr Symp Motiv* 2016;63:159-203.
153. Painter JM, Kring AM. Toward an understanding of anticipatory pleasure deficits in schizophrenia: memory, prospecting, and emotion experience. *J Abnorm Psychol* 2016;125:442-52.26950753
154. Dieleman S, Roder CH. Emotional memory modulation in schizophrenia: an overview. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:183-94.23216101
155. Ermakova AO, Knolle F, Justicia A et al. Abnormal reward prediction-error signalling in antipsychotic naive individuals with first-episode psychosis or clinical risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1691-9.29748629
156. Waltz JA, Xu Z, Brown EC et al. Motivational deficits in schizophrenia are associated with reduced differentiation between gain and loss-avoidance feedback in the striatum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:239-47.29486865
157. Reddy LF, Waltz JA, Green MF et al. Probabilistic reversal learning in schizophrenia:

- stability of deficits and potential causal mechanisms. *Schizophr Bull* 2016;42:942-51.26884546
158. Heerey EA, Matveeva TM, Gold JM. Imagining the future: degraded representations of future rewards and events in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2011;120:483-9. 21171727
159. Green MF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision making: a novel approach for assessing motivation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:1035-44.26089350
160. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60. 17490858
161. Frost KH, Strauss GP. A review of anticipatory pleasure in schizophrenia. *Curr Behav Neurosci Rep* 2016;3:232-47.27980891
162. Cho YT, Lam NH, Starc M et al. Effects of reward on spatial working memory in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2018;127:695-709.30335439
163. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull* 2014;40:602-16.23686020
164. Mann CL, Footer O, Chung YS et al. Spared and impaired aspects of motivated cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2013;122:745-55.23834064
165. Strauss GP, Kappenman ES, Culbreth AJ et al. Emotion regulation abnormalities in schizophrenia: cognitive change strategies fail to decrease the neural response to unpleasant stimuli. *Schizophr Bull* 2013;39:872-83.23314192
166. Sullivan SK, Strauss GP. Electrophysiological evidence for detrimental impact of a reappraisal emotion regulation strategy on subsequent cognitive control in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2017;126:679-93. 28691849
167. Horan WP, Hajcak G, Wynn JK et al. Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychol Med* 2013;43:2377-91.23360592
168. Anticevic A, Corlett PR. Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 2012;3:392.23091464
169. Eack SM, Wojtalik JA, Barb SM et al. Fronto-limbic brain dysfunction during the regulation of emotion in schizophrenia. *PLoS One* 2016;11:e0149297.26930284
170. Van Dam NT, Rando K, Potenza MN et al. Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume. *JAMA Psychiatry* 2014;71:917-25.24920451
171. Tendolkar I, Martensson J, Kuhn S et al. Physical neglect during childhood alters white matter connectivity in healthy young males. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1283-90.29250891
172. Lim L, Hart H, Mehta MA et al. Neural correlates of error processing in young people with a history of severe childhood abuse: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 2015;172:892-900.25882324
173. Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM et al. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013;43:225-38.22716913
174. 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. 22461484
175. Vargas T, Lam PH, Azis M et al. Childhood trauma and neurocognition in adults with psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
176. Schalinski I, Teicher MH, Carolus AM et al. Defining the impact of childhood adversities on cognitive deficits in psychosis: an exploratory analysis. *Schizophr Res* 2018;192:351-6.28576548
177. Kilian S, Asmal L, Chiliza B et al. Childhood adversity and cognitive function in schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: evidence for an association between neglect and social cognition. *Psychol Med* 2018;48:2186-93.29268811
178. Alameda L, Fournier M, Khadimallah I et al. Redox dysregulation as a link between childhood trauma and psychopathological and neurocognitive profile in patients with early psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:12495-500.30455310
179. Everaerd D, Klumpers F, Zwiers M et al. Childhood abuse and deprivation are associated with distinct sex-dependent differences in brain morphology. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1716-23.26576924
180. Kumsta R, Marzi SJ, Viana J et al. Severe psychosocial deprivation in early childhood is associated with increased DNA methylation across a region spanning the transcription start site of CYP2E1. *Transl Psychiatry* 2016;6:e830.27271856
181. Bentall RP. The illusion of reality: a review and integration of psychological research on hallucinations. *Psychol Bull* 1990;107:82-95.2404293
182. Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: a signal detection analysis. *Br J Clin Psychol* 1985;24:159-69.4052663
183. Lysaker PH, Hamm JA, Hasson-Ohayon I et al. Promoting recovery from severe mental illness: implications from research on metacognition and metacognitive reflection and insight therapy. *World J Psychiatry* 2018;8:1-11.29568726
184. Moritz S, Lysaker PH. Metacognition – What did James H. Flavell really say and the implications for the conceptualization and design of metacognitive interventions. *Schizophr Res* 2018;201:20-6.29903626
185. Sellers R, Varese F, Wells A et al. A meta-analysis of metacognitive beliefs as implicated in the self-regulatory executive function model in clinical psychosis. *Schizophr Res* 2017;179:75-84.27670237
186. Brune M, Drommelschmidt KA, Kruger-Ozgurdal S et al. Relationship between metacognitive beliefs and psychosocial performance in at-risk states of psychosis and patients with first psychotic episodes. *Early Interv Psychiatry* (in press).
187. Davies G, Greenwood K. A meta-analytic review of the relationship between neurocognition, metacognition and functional outcome in schizophrenia. *J Ment Health* 2018;31:1-11.
188. Luther L, Bonfils KA, Firmin RL et al. Metacognition is necessary for the emergence of motivation in people with schizophrenia spectrum disorders: a necessary condition analysis. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:960-6.29064949
189. Lysaker PH, Gumley A, Luedtke B et al. Social cognition and metacognition in schizophrenia: evidence of their independence and linkage with outcomes. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:239-47.22967227
190. Koren D, Seidman LJ, Goldsmith M et al. Real-world cognitive – and metacognitive – dysfunction in schizophrenia: a new approach for measuring (and remediating) more “right stuff”. *Schizophr Bull* 2006;32:310-26.16397202
191. Lysaker PH, Gagen E, Moritz S et al. Metacognitive approaches to the treatment of psychosis: a comparison of four approaches. *Psychol Res Behav Manag* 2018;11:341-51.30233262
192. Inchausti F, Garcia-Poveda NV, Ballesteros-Prados A et al. The effects of metacognition-oriented social skills training on psychosocial outcome in schizophrenia-spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Schizophr Bull* 2018;44:1235-44.29267940
193. Reeder C, Huddy V, Cella M et al. A new generation computerised metacognitive cognitive remediation programme for schizophrenia (CIRCuiTS): a randomised controlled trial. *Psychol Med* (in press).
194. Andreou C, Balzan RP, Jelinek L et al. Metacognitive training and metacognitive therapy. A reply to Lora Capobianco and Adrian Wells. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:162-3.29395038
195. Capobianco L, Wells A. Metacognitive therapy or metacognitive training: what's in a name? *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2018;59:161.29279140
196. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO et al. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-92.3337616
197. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.17764905
198. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2019;85:35-48. 30122288
199. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7. 25056061
200. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. Inflammatory markers in recent onset psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:134-41.26294704
201. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1075.28350400
202. Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. C-reactive protein is associated with the sever-

- ity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5. 17490859
203. Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012;137:66-72.22445462
204. Zhang XY, Tang W, Xiu MH et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naive schizophrenia versus healthy controls. *Brain Behav Immun* 2013;32:105-11.23499732
205. Miller BJ, Buckley PF, McEvoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res* 2018;195:275-82.28843438
206. Johnsen E, Fathian F, Kroken RA et al. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016;16:60.26973142
207. Huys QJM, Maia TV, Paulus MP. Computational psychiatry: from mechanistic insights to the development of new treatments. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:382-5.29560868
208. Krystal JH, Murray JD, Chekroud AM et al. Computational psychiatry and the challenge of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:473-5.28338845
209. Huys QJM. Advancing clinical improvements for patients using the theory-driven and data-driven branches of computational psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018;75:225-6.29344604
210. Murray JD, Anticevic A, Gancsos M et al. Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cerebral Cortex* 2014;24:859-72.23203979
211. Starc M, Murray JD, Santamauro N et al. Schizophrenia is associated with a pattern of spatial working memory deficits consistent with cortical disinhibition. *Schizophr Res* 2017;181:107-16.27745755
212. Silverstein SM, Demmin DL, Bednar JA. Computational modeling of contrast sensitivity and orientation tuning in first-episode and chronic schizophrenia. *Comput Psychiatry* 2017;1:102-31.30090855
213. Dowd EC, Frank MJ, Collins A. Probabilistic reinforcement learning in patients with schizophrenia: relationships to anhedonia and avolition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:460-73. 27833939
214. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 2018;84:634-43.30007575
215. Thakkar KN, Diwadkar VA, Rolfs M. Oculomotor prediction: a window into the psychotic mind. *Trends Cogn Sci* 2017;21:344-56.28292639
216. Barnett I, Torous J, Staples P. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1660-6.29511333
217. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.27150677
218. Insel T. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018; 17:276-7.30192103
219. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3:89-97.7583624
220. Hoffman RE, Dobscha SK. Cortical pruning and the development of schizophrenia: a computer model. *Schizophr Bull* 1989; 15:477-90.2814376
221. Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:336-49.22498897
222. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM et al. The WU-Minn Human Connectome Project: an overview. *Neuroimage* 2013;80:62-9.23684880
223. Fornito A, Bullmore E, Zalesky A. Opportunities and challenges for psychiatry in the connectomic era. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:9-19. 29560890
224. Lo CY, Su TW, Huang CC et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:9123-8.26150519
225. Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci* 2014;17:652-60.24686784
226. Cuthbert BN, Insel TR. Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull* 2010;36:1061-2.20929969
227. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.24497240
228. Tamminga CA, Pearlson GD, Stan AD et al. Strategies for advancing disease definition using biomarkers and genetics: the Bipolar and Schizophrenia Network for Intermediate Phenotypes. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017;2:20-7.29560884
229. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.26651391
230. Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS et al. The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull* 2007;33:33-48. 17035358
231. Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.17088422
232. Gaebel W. Status of psychotic disorders in ICD-11. *Schizophr Bull* 2012;38:895-8. 22987845

DOI: 10.1002/wps.20624

Когнитивные нарушения и психоз при шизофрении: независимые или связанные состояния?

Как и многое другое в патофизиологии шизофрении, взаимосвязь между когнитивными нарушениями и психозом остается не до конца понятной. Однако по многочисленным наблюдениям они часто встречаются вместе. Green и соавт.¹ подготовили научный обзор относительно имеющихся в этой области данных. Однако они не уточняют возможные причины, лежащие в основе механизмов развития когнитивных нарушений и психозов.

Как клинические нейробиологи мы часто наблюдаем различные корреляции. Количество баллов по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) коррелирует с социальными и профессиональными нарушениями, которые, в свою очередь, коррелируют с кумулятивным эффектом применяемых в течение жизни антипсихотических препаратов, что коррелирует с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В отношении здоровья и болезней корреляция между двумя переменными часто представляет собой сумму генетического и экологического вклада в эти эффекты.

Таким образом, возможно, что когнитивные нарушения и психозы имеют общую этиологию – генетическую и/или экзогенную. Гипотезу «общей этиологии» можно проверить с использованием различных методов. Общая этиология окружающей среды часто изучается в эпидемиологических когортных исследованиях. Такие внешние факторы, как акушерские осложнения, жестокое обращение и травмы в детском возрасте, злоупотребление наркотиками и иммиграция, были связаны с когнитивными нарушениями, психозом или и тем и другим². Генетическую общую этиологию исследовали с использованием поведенческих генетических методов на близнецах и сиблингах, а также с использованием молекулярно-генетических методов.

Близнецовые исследования могут измерить генетическую корреляцию между двумя признаками. Генетическая корреляция 1 между признаком А и В предполагает, что все аддитивные генетические влияния на признак А также влияют на признак В. В одном из таких исследований генетическая корреляция между шизофренией и IQ была относительно высокой ($r=0,75$)³. Однако, поскольку корреляция составляет всего 0,75, почти у половины выборки шизофрения фактически не зависела от интеллекта, что позволяет предположить, что оба признака

имеют гены со специфическими эффектами. Когда были исследованы конкретные когнитивные домены, а не IQ, генетические корреляции значительно различались. Коэффициенты корреляции составили 0,34 в тестах, оценивающих вербальные знания, и 0,79 в тестах, измеряющих рабочую память. Во втором исследовании, с использованием более крупной выборки, генетическая корреляция между шизофренией и IQ составила 0,46, предполагая, что большая часть генетической дисперсии при шизофрении фактически не зависит от интеллекта³.

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики полигенные оценки риска, отражающие влияние многих predisponирующих аллелей с небольшим эффектом, теперь могут быть использованы для количественной оценки роли непосредственно измеренных генов относительно риска шизофрении в конкретных когнитивных областях. В нескольких исследованиях изучалась связь между генами риска шизофрении и IQ в общей популяции. Эти исследования изучают, связаны ли генетические варианты, ассоциированные с повышенным риском развития шизофрении, с ухудшением когнитивных функций. Корреляции между показателем риска развития шизофрении и IQ и рабочей памятью составляли менее 0,1 в детском, раннем и позднем зрелом возрасте^{4,5}. Аналогичные результаты наблюдались для ряда когнитивных доменов⁶. Если посмотреть на связь с другой стороны, то есть на то, будут ли генетические варианты, ассоциированные с ухудшением когнитивных функций, связаны с повышенным риском развития шизофрении, величина связи также будет небольшой ($<1\%$ дисперсии)⁶.

Используя двумерный полногеномный анализ сложных признаков (bivariate genome-wide complex trait analysis, GCTA) для оценки количества общих генетических факторов между риском шизофрении и когнитивными способностями, была выявлена генетическая корреляция между шизофренией и IQ, коэффициент которой составил 0,2, а между шизофренией и рабочей памятью – 0,19. В этом исследовании не было доказательств в пользу корреляций генетических факторов шизофрении и показателей вербальных знаний или социального познания⁶.

Второй вариант, что шизофрения и когнитивные нарушения происходят одновременно, потому что оба незави-

симо связаны с третьим фактором. Например, исследования показали, что шизофрения связана со структурными аномалиями мозга и что IQ коррелирует с объемами всего вещества мозга и серого вещества, в частности. Поэтому возможно, что генетическая корреляция между шизофренией и IQ может быть обусловлена корреляцией обоих признаков с объемом мозга³.

Также возможно, что когнитивные нарушения не являются ни предшественниками, ни стойкими последствиями шизофрении, а представляют собой неспецифическую патологию мозга. Поскольку когнитивные нарушения характеризуют практически все психические расстройства, а также неврологические заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление наркотиками и алкоголем⁷ и уже присутствуют до начала большинства расстройств, то они, по-видимому, являются неспецифическим показателем уязвимости мозга или нарушения его функционирования.

Четвертая и наименее изученная теория заключается в том, что шизофрения и слабые когнитивные способности могут возникать вместе случайно. Гипотеза случайного одновременного возникновения психоза и когнитивных нарушений привела бы к следующему. Большинство людей с погранично-низкими когнитивными способностями, но без каких-либо других психических или эмоциональных нарушений, никогда бы не обращались к специалистам в области психического здоровья и не имели бы психиатрического диагноза. Точно так же люди с инкапсулированным бредом или галлюцинациями, которые не приводят к разрушительному поведению, жили бы в обществе и лишь в редких случаях попадали бы в поле зрения психиатров. Только одновременное проявление этих двух факторов, влияющих на социальное и профессиональное функционирование, приводило бы к обращению за помощью и диагностике шизофрении. Это можно сравнить с человеком, который страдает от застойной сердечной недостаточности, или человеком, страдающим от дегенеративных болезней суставов. Ни у одного из них не было бы серьезных ограничений мобильности, хотя первый, вероятно, избегал бы длительной ходьбы, а второй, вероятно, использовал бы трость. Хотя эти два состояния патофизиологически не связаны, их одновременное присутствие, вероятно, приведет к серьезным

ограничениям подвижности и, скорее всего, потребует использования инвалидной коляски.

Вероятность того, что два независимых события произойдут последовательно, является произведением вероятностей отдельных событий. Наличие галлюцинаций и бреда признает очень малая часть населения (3,2-7,2%)⁸. Примерно треть из этих людей сообщают о частом появлении этих симптомов. 13,6% населения имеют уровень IQ ниже среднего (на 1 стандартное отклонение или более) и уровень когнитивных нарушений, аналогичный характерному для шизофрении⁹. Следовательно, даже если психотические симптомы и когнитивные нарушения не зависят друг от друга, все же можно ожидать, что от 0,44 до 0,98% населения в целом будут испытывать психотические симптомы и иметь когнитивные нарушения, что приблизительно соответствует распространенности шизофрении в течение жизни 0,7%¹⁰.

В целом эти результаты означают, что, несмотря на то, что гипотезу об общей генетической этиологии психозов и когнитивных нарушений нельзя исключить, вклад генетической этиологии, вероятно, довольно скромный. Также важно учитывать, что, как и в случае любой корреляции, генетические корреляции не отражают направленности. Следовательно, путь причинно-следственной связи не может быть определен: более низкий IQ может увеличить склонность к шизофрении или шизофрения может вызвать снижение интеллекта³.

**Abraham Reichenberg¹,
Eva Velthorst¹, Michael Davidson²**

¹Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

²University of Nicosia Medical School, Egkomi, Cyprus

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Reichenberg A, Velthorst E, Davidson M. Cognitive impairment and psychosis in schizophrenia: independent or linked conditions? *World Psychiatry* 2019;18(2):162-163.

Библиография

1. Green MF, Horan VP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
3. Touloupoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1348-55.
4. McIntosh AM, Gow A, Luciano M et al. *Biol Psychiatry* 2013;73:938-43.
5. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.
6. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. *Schizophrenia Bull* 2016;42:832-42.
7. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
8. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:697-705.
9. Reichenberg A, Harvey PD. *Psychol Bull* 2007;133:833-58.
10. Saha S, Chant D, Welham J et al. *PLoS Med* 2005;2:e141.

DOI: 10.1002/wps.20644

Значение групповых различий в выполнении когнитивных тестов

Как правильно интерпретировать тот факт, что люди с диагнозом шизофрении дают меньше правильных ответов и медленнее решают различные тесты на память, внимание, исполнительные функции и социальное познание, чем контрольная группа? Ответ Green и соавт.¹ однозначен: более слабые показатели связаны с «когнитивными нарушениями», которые представляют собой «первичный дефицит», обусловленный определенной нейропатологической причиной. Эти «нарушения» рассматриваются как значимый фактор уязвимости и «основной признак» шизофрении. Эта позиция, занимаемая в настоящее время большинством специалистов, поддерживается обширной доказательной базой.

Однако вопрос «почему люди с диагнозом шизофрении демонстрируют более слабые нейрокогнитивные показатели?» остается без четкого ответа. Данные говорят о групповых различиях в результатах тестов, но они зависят от многих факторов. Факторы, влияющие на эффективность когнитивных тестов у людей с диагнозом шизофрении, включают мотивацию, усилие, дисфункциональные установки, асоциальность, стресс, негативные эмоции и концептуальную дезорганизацию². Хотя то, в какой степени эти факторы способствуют снижению производительности тестирования, является эмпирическим вопросом,

справедливо предположить, что учет их совокупного воздействия значительно уменьшит различия в группах.

Авторы утверждают внешнюю достоверность тестов: более низкая производительность тестирования представляет собой «всеобъемлющий и стабильный» дефицит когнитивных процессов в повседневной жизни. Тем не менее часто наблюдается изменчивость когнитивных функций³. Когда люди, которые выполняют нейрокогнитивные тесты в диапазоне «с серьезными нарушениями», заняты приятными и личностно значимыми видами деятельности – такими как игра в шахматы, вождение автомобиля или приготовление сложного рецепта, – они демонстрируют высокий уровень когнитивных функций. Во время выполнения личностно значимых действий мотивационные и когнитивные ресурсы активизируются и могут быть полноценно использованы. Это заметно отличается от тех обстоятельств, при которых человек проходит нейрокогнитивное тестирование: чувства собственной неполноценности или осуждения; выполнения задач, которые не приносят удовольствия или незначимы. Все это в большей степени демотивирует и не способствует активизации когнитивных ресурсов.

Видение повседневного познания таким более динамичным образом в разных задачах и ситуациях переключи-

вается с недавней работой Cohen и соавт.⁴, демонстрирующей ситуативную изменчивость в алогии и упрощенном аффекте, которые также традиционно считались стабильными. Это также подразумевает, что само лечение может быть больше ориентировано на то, чтобы помочь людям получить доступ к своим когнитивным ресурсам, а не на восстановление нейрокогнитивных функций как таковых. В конечном счете такие термины, как «дефицит» и «ухудшение», являются неточными применительно к познанию, тем более что литература зависит от условий тестирования, которые лишены тех самых качеств, позволяющих выявить изменчивость производительности. Учитывая множество факторов, влияющих на эффективность тестирования, групповые различия в производительности просто не могут «отражать» изоморфные представления о «ядерном дефиците» в патофизиологии мозга.

При обращении к неврологическим данным можно увидеть похожую картину. Посмертные исследования показали групповые различия в объеме мозга между людьми, которым поставлен диагноз шизофрении, и людьми из общей популяции. Однако вместо того, чтобы быть свидетельством основного когнитивного нарушения, как утверждалось ранее, уменьшение объема мозга оказалось результатом длитель-

ного воздействия антипсихотических препаратов⁵. Примечательно, что у пациентов, подвергшихся воздействию антипсихотических препаратов, наблюдалась та же степень потери объема мозга, что и наблюдавшаяся в посмертных исследованиях на людях⁶. Это еще один пример групповых различий, не являющихся очевидными показателями лежащей в основе нейропатологии.

Аналогично групповые различия в функциональной магнитно-резонансной томографии и ЭЭГ были интерпретированы как отображающие основные нейрокогнитивные нарушения. Несмотря на широко распространенную практику, предположение о том, что дифференциальная нейрофизиологическая активация во время нейрокогнитивных задач указывает на нейрокогнитивные нарушения, является ошибкой, которая широко распространена в нейробиологической литературе⁷. Например, в описании Green и соавт. активации дорсолатеральной префронтальной коры (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) они указывают, что в некоторых исследованиях обнаруживается гипoaктивация, а в других – гиперактивация DLPFC. Маловероятно, что и гипoaктивация, и гиперактивация предполагают ухудшение, но такая интерпретация была сделана. Кроме того, нейрофизиологические групповые различия не указывают на наличие нарушений. У музыкантов обнаруживаются увеличение объема нервной ткани в некоторых регионах и уменьшение объема в других⁸. Это не говорит о том, что у музыкантов есть нейрокогнитивные нарушения, но у них есть специальные знания, полученные в ходе регулярных повторений. Люди с диагнозом шизофрении часто пережили такие события, как травмы, изоляцию и позитивные симптомы, чаще среднего показателя по популяции, что может проявиться в дифференциальной нейрофизиологии.

Ухудшение результатов тестирования с течением времени часто используется как доказательство того, что нарушенное нейрокогнитивное разви-

тие является основным и стабильным признаком шизофрении. Как описывают Green и соавт., худшие показатели наблюдаются до начала первого эпизода психоза и остаются относительно стабильными после постановки диагноза. Тем не менее негативные симптомы также присутствуют до начала первого эпизода, и как сниженные нейрокогнитивные показатели, так и негативная симптоматика, по-видимому, появляются в одинаковые периоды развития (приблизительно в возрасте 9 лет) у людей, у которых впоследствии развивается шизофрения⁹. Таким образом, возможно, что плохая нейрокогнитивная деятельность представляет собой следствие негативных симптомов, таких как отсутствие мотивации, или что другие переменные (например, негативное смещение и убеждения) могут привести к развитию как негативных симптомов, так и сниженной нейрокогнитивной деятельности. Например, детская травма была связана с более поздними результатами нейрокогнитивных тестов, а социальная изоляция, индуцированная в лабораторных условиях, ухудшает последующую нейрокогнитивную деятельность у здоровых людей¹⁰.

Стоит также подчеркнуть, что нейрокогнитивные показатели не смогли предсказать, у кого разовьется психотическое расстройство среди лиц с высоким клиническим риском. Если нейрокогнитивная функция была ключевой, то она должна быть связана с развитием расстройства. Более вероятно кажется, что групповые различия в результатах тестирования не обнаруживают явных особенностей для шизофрении, вместо этого они больше характеризуют явления, которые возникают из-за беспокойства, негативного отношения, истории травм и других аспектов расстройства.

Наконец, важное значение имеет язык. К сожалению, авторы ссылаются на «пациентов с шизофренией» во всей литературе. Подобно другим абсолютным терминам – «дефицит» и «снижение» – этот термин имеет неточную

коннотацию. Никто не является просто пациентом, просто диагнозом или просто совокупностью дефицитов. Науке о шизофрении было бы полезно сосредоточиться на целом человеке, а проблемы психического здоровья, которые составляют диагноз, являются лишь частью полной картины. Знание человека в своих лучших проявлениях и способность точно и динамически оценивать его/ее сильные стороны, позитивные качества и убеждения будут иметь неоценимое значение. В конечном счете расстояние между человеком, которому поставлен диагноз шизофрении, и типичным гражданином может действительно стать очень маленьким.

Paul M. Grant, Michael W. Best, Aaron T. Beck

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Перевод: Мамедова Г.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Paul M Grant, Michael W Best, Aaron T Beck. The meaning of group differences in cognitive test performance World Psychiatry 2019;18(2): 163-164.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. World Psychiatry 2019;18:146-61.
2. Beck AT, Himelstein R, Bredemeier K et al. Psychol Med 2018;48:2776-85.
3. Mote J, Grant PM, Silverstein SM. Psychiatry Serv 2018;69:1095-7.
4. Cohen AS, Mitchell KR, Docherty NM et al. J Abnorm Psychol 2016;125:299-309.
5. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:128-37.
6. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al. Neuropsychopharmacology 2005;30:1649-61.
7. Cacioppo JT, Berntson GG, Lorig TS et al. J Pers Soc Psychol 2003;85:650-61.
8. Han Y, Yang H, Lv YT et al. Neurosci Lett 2009;459:3-6.
9. Ott S, Roberts S, Rock D et al. Schizophr Res 2002;58:231-9.
10. Baumeister RF, Twenge JM, Nuss CK. J Pers Soc Psychol 2002;83:817-27.

DOI: 10.1002/wps.20645

Когнитивные функции при шизофрении – маркер нарушений развития нервной системы?

Статья Green и соавт.¹ представляет собой подробный и глубокий обзор данных о когнитивном функционировании при шизофрении, который поддерживает идею о том, что когнитивные нарушения являются ключевой особенностью данного расстройства. В то же время, авторы не указывают,

как знания о когнитивных функциях могут помочь нам лучше понять природу и патофизиологические основы шизофрении. Являются ли когнитивные нарушения причиной, следствием или признаком этого расстройства?

И шизофрения, и когнитивные способности в целом являются наследуе-

мыми и имеют сложный полигенный механизм наследования. Полногеномные исследования выявили значимые связи между интеллектом и уровнем образования, которые отражают когнитивные способности в целом, и генами, участвующими в развитии центральной нервной системы (ЦНС) и

регуляции синапсов. Некоторые из этих генов перекрываются с генами-маркерами шизофрении. Эти генетические взаимосвязи являются в основном отрицательными (то есть более высокий интеллект связан с более низким риском развития шизофрении), но некоторые из них являются двунаправленными (более высокий уровень интеллекта — более высокий риск шизофрении)². Дальнейшие исследования продемонстрировали защитное влияние интеллекта на риск развития шизофрении и менее значительное негативное влияние шизофрении (гены риска) на интеллект³.

У родственников пациентов, страдающих шизофренией, также обнаруживаются когнитивные нарушения, тяжесть которых занимает промежуточное положение между характерной для больных шизофренией и здоровых⁴. Однако риск развития шизофрении, по-видимому, определяется не неудачной наследственной комбинацией факторов когнитивного функционирования и окружающей среды. Любопытное реестровое исследование показало, что риск развития шизофрении может быть предсказан с помощью отклонения индивидуума от типичных для его родственников когнитивных способностей (например, ожиданий, обусловленных уровнем образования и IQ родителей и сиблингов), а не собственно когнитивных нарушений. При анализе соответствующих по уровню образования или IQ друг другу пар пациентов и здоровых из контрольной группы у родственников больных обнаруживаются более высокие когнитивные способности, чем у соответствующих родственников испытуемых их контрольной группы. Эти данные указывают на существование качественных различий в развитии, связанных с риском развития шизофрении⁵.

Важнейшим результатом, полученным в исследованиях полногеномного поиска ассоциаций, является вывод о связи между риском развития шизофрении и особенностями иммунной системы, в частности, системы комплемента. Исследования выявили новую роль комплемента 4 (C4) в синаптическом прунинге. Пик синаптического прунинга, необходимого для совершенствования ЦНС и завершения формирования когнитивных способностей, приходится на подростковый возраст. Структурно различающиеся варианты генов C4 связаны с различиями в экспрессии C4 и с риском развития шизофрении, что подтверждает мнение о том, что повышенная активность комплемента, приводящая к увеличению синаптического прунинга, является фактором риска развития

шизофрении. Недавнее исследование, проведенное с использованием плюрипотентных стволовых клеток пациентов, выявило аномалии в микроглиаподобных клетках и синаптических структурах в дополнение к увеличению синаптического прунинга в культурах нейронов. Варианты генов C4, ассоциированные с риском развития шизофрении, оказались связаны с повышенным захватом комплемента в синапсах⁶. К тому же, существуют данные о взаимосвязи более тяжелых нарушений памяти с повышенной экспрессией C4 у пациентов с шизофренией и в контрольной группе⁷.

Проспективные исследования раннего когнитивного развития детей, у которых впоследствии развилась шизофрения, продемонстрировали стабильный дефицит IQ, знания и владения языком, скорости обработки информации и исполнительных функций с младенчества. Нарушения речевых функций появляются рано и относительно стабильны, в то время как скорость обработки информации и исполнительные функции ухудшаются в подростковом возрасте⁸. Растущий разрыв с показателями здоровых лиц подросткового возраста, по-видимому, обусловлен, в первую очередь, отставанием в развитии, а не потерей приобретенных функций. Исследования на лицах с клинически высоким риском (clinical high-risk, CHR) развития психоза также демонстрируют у них значительные когнитивные нарушения, которые в большей степени выражены у тех, у кого в дальнейшем развивается психоз. Тем не менее нет никаких четких данных о когнитивном снижении в процессе от продрома или состояния высокого риска до начала первого эпизода⁹.

Основным аргументом в пользу первоначальной концепции патогенеза шизофрении, рассматривающей данное расстройство как нейродегенеративное заболевание, было наличие когнитивных нарушений и неуклонное ухудшение клинического течения. Однако в исследованиях первого эпизода не была выявлена связь между длительностью нелеченого психоза и когнитивными нарушениями. Проспективные исследования когнитивных изменений от наступления первого эпизода и далее также показывают значительную стабильность когнитивного функционирования как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Существуют некоторые признаки более тяжелого течения когнитивного дефицита у пациентов с высокой активностью заболевания в течение первого года лечения, но они характеризуются ограниченной мощностью и компенсируются умеренной положи-

тельной динамикой когнитивных нарушений в других подгруппах¹⁰.

Таким образом, наши знания о когнитивном функционировании на ранних стадиях шизофрении подтверждают идею о доминировании их нейроонтогенетической основы. Проблемы с познанием могут служить дополнительными стрессорами, увеличивающими риск психоза, в то время как другие симптомы расстройства могут усугублять когнитивные нарушения. Тем не менее текущие данные указывают на то, что когнитивные нарушения не являются ни причиной, ни следствием психотического процесса, а скорее биомаркер базисных нарушений развития нервной системы.

Это понимание имеет важные клинические последствия: специфическое лечение может улучшить один домен функционирования (когнитивные или психотические симптомы) у взрослых людей, страдающих шизофренией, но к другим областям это может не относиться. Предотвращение дополнительных задержек развития у подростков с высоким риском развития шизофрении может быть одним из наиболее эффективных способов профилактики значительных когнитивных нарушений.

Ingrid Melle

NORMENT Centre for Psychosis Research, Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Melle I. Cognition in schizophrenia: a marker of underlying neurodevelopmental problems? *World Psychiatry* 2019;18(2):164-165.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Le Hellard S, Wang Y, Witoelar A et al. *Schizophr Bull* 2017;43:654-64.
3. Savage JE, Jansen PR, Stringer S et al. *Nat Genet* 2018;50:912-9.
4. McCarthy NS, Badcock JC, Clark ML et al. *Schizophr Bull* 2018;44:908-21.
5. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B et al. *JAMA Psychiatry* 2016;7:465-71.
6. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. *Nat Neurosci* 2019;22:374-85.
7. Donohoe G, Holland J, Mothersill D et al. *Psychol Med* 2018;48:1608-15.
8. Mollon J, Reichenberg A. *Psychol Med* 2018;48:392-403.
9. Carrion RE, Walder DJ, Auther AM et al. *J Psychiatr Res* 2018;96:231-8.
10. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.

DOI: 10.1002/wps.20646

Когнитивные нарушения и инвалидизация при шизофрении: дефицит навыков, связанный с когнитивным функционированием, и нарушения проблемно-решающего поведения ухудшают течение заболевания

13,4 (95% ДИ: 9,9–16,7) миллионов лет жизни с инвалидностью – это вклад шизофрении в общее бремя заболеваний. Социальные издержки, связанные с данным расстройством, огромны, а затраты, связанные с потерей трудоспособности, даже больше прямых затрат на лечение, и подобная тенденция характерна для разных стран и систем здравоохранения. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня инвалидизации при шизофрении является приоритетной задачей, однако для этого пока существует мало эффективных методов.

Нарушения несоциальных и социальных когнитивных функций вносят существенный вклад в снижение повседневного функционирования и субъективной оценки качества жизни больных шизофренией. Green и соавт.¹ представили и оценили сложные модели влияния несоциальных и социальных когнитивных функций на функционирование пациентов с учетом как моделирующих переменных (например, пессимизм, мотивация, чувствительность к вознаграждению), так и нейробиологических коррелятов и возможные следствия этих взаимосвязей. Кроме того, авторы тщательно оценили подходы к коррекции когнитивных нарушений, имеющиеся на сегодняшний день, включая фармакологические методы и когнитивную ремедиацию, в том числе упражнения, направленные по повышению физической подготовки, которые, как было показано, оказывают благотворное влияние на когнитивные способности.

Как и в случае любого другого хронического заболевания, существует множество факторов, способствующих инвалидизации при шизофрении. Широко распространены ожирение и сопутствующие соматические заболевания, часто страдает физическая форма пациентов, и данные факторы коррелируют с когнитивными нарушениями².

Одним из вопросов, не так подробно рассмотренных в обзоре Green и соавт.¹, являются проблема функциональных возможностей (способность выполнять повседневные функциональные навыки) и потенциальное опосредующее влияние несоциальных и социальных когнитивных функций на

функциональные исходы. В нескольких исследованиях было показано, что функциональные возможности напрямую связаны с нарушениями повседневного функционирования, причем самым значимым предиктором дефицита этих способностей обычно является нарушение несоциальных когнитивных функций. Кроме того, при изучении способности к социальному функционированию, обычно называемой социальной компетентностью, на предмет его связи с функциональными исходами было показано, что отдельные показатели социальных когнитивных функций могут предсказывать уровень социальной компетентности, который, в свою очередь, определяет общий уровень повседневного функционирования. Таким образом, нарушения социальных и несоциальных когнитивных функций могут быть предикторами дефицита функциональных навыков, что, в свою очередь, является предиктором недостаточного повседневного функционирования в разных областях.

В продолжение этой темы нами отмечено, что неудовлетворительное состояние физического здоровья и недостаточная физическая подготовка значимо влияют на риск инвалидизации при шизофрении, коррелируют с несоциальными и социальными когнитивными функциями и ухудшают функциональные исходы. В конечном счете, снижение физических возможностей может мешать людям покидать свое место жительства и усугублять ограничения функциональных возможностей помимо тех, которые возникают из-за нарушения несоциальных и социальных когнитивных функций, создавая дополнительные препятствия для эффективного применения повседневных навыков, которыми обладают пациенты.

Мы разработали модель, которая объединяет эти различные подходы в единую модель риска инвалидизации при шизофрении, выделив соответствующие факторы (например, симптомы, когнитивные функции, физическое функционирование) и их взаимодействие, чтобы обеспечить синергичный подход к их рассмотрению³.

Используя данные из проекта по психическому здоровью the Suffolk County Mental Health Project, мы проанализировали результаты 20-летнего наблюдения за прибавкой в весе и ее влияние на повседневную деятельность больных. Мы обнаружили, что увеличение веса прогрессировало в течение всего периода, что привело к тому, что более 50% пациентов с биполярным расстройством и 60% пациентов с шизофренией имели индекс массы тела, соответствующий ожирению, спустя 20 лет после установления диагноза⁴, что поразительно, учитывая, что на момент первого эпизода ожирением страдали всего 8 и 20% больных соответственно.

В отдельном исследовании повседневного функционирования этих же пациентов в течение 20-летнего периода наблюдения мы обнаружили, что пациенты с шизофренией, среди которых распространенность ожирения и когнитивного дефицита была выше, также имели более низкие показатели повседневного функционирования, в частности, сохранения конкурентоспособности при трудоустройстве и независимого проживания⁴. Для обеих групп пациентов когнитивные нарушения и два показателя физического функционирования (окружность талии и способность быстро многократно подниматься со стула) коррелировали с сохранением конкурентоспособности. При использовании логистической регрессии для прогнозирования трудовой занятости наличие диагноза определяло 11% дисперсии, при этом на тест со стулом приходилось 9%, а на негативные симптомы – еще 5%. Диагностический эффект, вероятно, был связан с различиями в когнитивном функционировании между группами, но ограничение подвижности, связанное с ожирением, оказалось очень ценным предиктором трудоустройства. Лишь наличие диагноза влияло на независимое проживание.

Полученные данные не ставят под сомнение значение когнитивных нарушений для прогнозирования уровня повседневного функционирования. Скорее они позволяют предположить, что когнитивные нарушения могут способствовать развитию физических

ограничений. Ожирение при шизофрении коррелирует с многочисленными нарушениями социальных и несочетанных когнитивных функций⁶. Среди несочетанных когнитивных функций было выявлено нарушенное принятие решений относительно выбора рациона питания. Низкое качество питания характерно для групп с низким социально-экономическим статусом, в том числе для больных шизофренией. Потребление фруктов и овощей у них снижено, по сравнению с остальной частью населения, и выбор такой диеты в сочетании с потреблением высококалорийных легкоусвояемых продуктов способствует ожирению⁷.

Высококалорийные, привлекательные по вкусовым качествам продукты легкодоступны в промышленно развитых странах, требуют минимальных усилий при закупках и приготовлении. Пациенты с шизофренией представляются особенно уязвимыми в такой среде, так как они потребляют больше пищи, чем психически здоровые люди, а их выбор еды оказывается более скудным. Кроме того, очень немногие пациенты регулярно занимаются физическими упражнениями⁸, а среди тех, кто их выполняет, распространены ошибочные представления о том, что представляют собой правильные «упражнения». Кроме того, та же недостаточность оценочных суждений, отмеченная Green и соавт.¹ при выполнении эмоционально нейтральных задач на проблемно-решающее поведение, присутствует при выборе продуктов питания со значительной тенденцией к немедленному, а не отсроченному удовлетворению потребности и недостатком планирования при выборе продуктов питания.

Кроме того, нарушения функциональных возможностей, которые, как

известно, обусловлены когнитивными нарушениями, также распространяются на навыки, связанные с питанием. Несколько исследований показало, что пациенты с шизофренией страдают от неспособности планировать и осуществлять покупку полезной пищи. Их навыки приготовления пищи также снижены⁹. В серии лабораторных имитационных тестов пациенты с шизофренией продемонстрировали значительное нарушение способности планировать свое питание, покупать ингредиенты и готовить еду, по сравнению со здоровыми. Эти функциональные нарушения были связаны с выраженностью негативных, но не позитивных симптомов, а также с нарушением исполнительных функций, но не с нарушениями памяти.

Таким образом, мы предполагаем, что когнитивные нарушения у больных шизофренией не только напрямую связаны с инвалидизацией, но и вносят существенный вклад в недостаточность других навыков (функциональные возможности, социальную компетентность), которые усугубляют последствия инвалидизации. Неудовлетворительные соматическое состояние и физическая форма вносят вклад в предсказание инвалидизации наряду с когнитивными нарушениями. Последовательная цепочка от когнитивных нарушений, особенно в области проблемно-решающего поведения и системы вознаграждения, может вести к дефициту функциональных возможностей, что, в свою очередь, влияет на выбор диеты, режима физической активности и приводит к неудовлетворительному функциональному исходу.

Таким образом, показатели, казалось бы, не связанные с когнитивным дефицитом, могут быть по меньшей мере частично обусловлены нарушением

когнитивного функционирования и могут подвергаться коррекции при использовании адекватных методов, способствующих его улучшению.

**Philip D. Harvey^{1,2},
Martin T. Strassnig^{1,3}**

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Miami Miller School of Medicine, Майямы, США;

²Research Service, Miami VA Healthcare System, Майямы, США;

³Palm Beach County Mental Health Services, Делрей Бич, США

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

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

Harvey PD, Strassnig MT. Cognition and disability in schizophrenia: cognition-related skills deficits and decision-making challenges add to morbidity. *World Psychiatry* 2019;18(2):165–167.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146–61.
2. Bora E, Akdede BB, Alptekin K. *Psychol Med* 2017;47:1030–40.
3. Harvey PD, Strassnig MT. *World Psychiatry* 2012;11:73–9.
4. Strassnig MT, Kotov R, Cornacchio D et al. *Bipolar Disord* 2017;19:336–43.
5. Strassnig MT, Cornacchio D, Harvey PD et al. *J Psychiatr Res* 2017;94:180–5.
6. Strassnig MT, Caceda R, Newcomer JW et al. *Trans Neurosci* 2012;3:345–54.
7. Monteiro CA, Moubarac JC, Levy RB et al. *Public Health Nutr* 2018;21:18–26.
8. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. *World Psychiatry* 2017;16:308–15.
9. Semkowska M, Bédard MA, Godbout L et al. *Schizophr Res* 2004;69:289–30

DOI: 10.1002/wps.20647

Почему не существует утвержденных методов лечения когнитивных расстройств при шизофрении?

В статье Green и соавт.¹ подробно изложены доказательства того, что когнитивными расстройствами при шизофрении страдают миллионы людей во всем мире. Именно они в наибольшей степени способствуют социальной изоляции и инвалидизации большинства больных шизофренией.

Тем не менее, к сожалению, в настоящее время в мире не существует никаких фармакологических или поведенческих методов лечения когнитивных расстройств при шизофрении, одобренных какими-либо регулирующими органами. Достижения в области генетики, биологии, фармакологии и

высоких технологий способствовали разработке таргетных методов лечения в различных областях медицины, особенно в онкологии, кардиологии и иммунологии. Благодаря этим достижениям некоторые заболевания из разрушительных и жизнеугрожающих перешли в разряд рутинных состояний. Почему огромные успехи в нейробиологии, психофармакологии и генетике аналогично не способствуют улучшению у больных шизофренией с когнитивными расстройствами?

Наиболее очевидной причиной является объем инвестиций в разработку методов лечения. Бюджет Нацио-

нального института здравоохранения США (US National Institutes of Health, NIH), выделенный на исследования в области шизофрении в 2018 г., составил 258 млн долларов, но для кардиологических заболеваний он составил в 10 раз больше, а для онкологических – в 25 раз². Такое несоответствие еще разительнее наблюдается в фармацевтической промышленности, где общий бюджет на исследования и разработку препаратов для борьбы с раком в 2017 г. составил 71,5 млрд долларов США, что затмевает затраты государства. На каждое исследование лечения когнитивных расстройств при шизофрении⁴

приходится более 1000 текущих клинических исследований по лечению рака, и, вопреки распространенному мнению, отнюдь не потому, что лекарства от рака безопаснее: последняя сравнительная оценка того, что лекарство успешно преодолевает путь от фазы I до одобрения Управления по контролю за пищевыми и лекарственными средствами США (the US Food and Drug Administration, FDA), демонстрирует схожие результаты для онкологических (одобрено 5,1%) и психотропных препаратов (6,2%)⁵.

Поскольку многие терапевтические стратегии терпят неудачу, прежде чем будет достигнут положительный результат, требуется большое количество попыток, чтобы найти безопасный и эффективный метод лечения. Кроме того, ничего не достигает тот, кто ничего не делает. К сожалению, фармацевтическая промышленность не создает таких благоприятных условий для проведения успешных клинических исследований в области лечения когнитивных расстройств при шизофрении, как для других заболеваний. Возможно, лечение рака кажется более значимым и может быть более привлекательным для инвесторов, чем улучшение когнитивного функционирования людей, живущих в тени на окраинах города, а фармацевтические компании очень зависят от желаний акционеров. Вероятно, неслучаен тот факт, что фармацевтическая компания, указанная на Clinicaltrials.gov как имеющая наибольшее количество текущих клинических исследований в области когнитивных расстройств при шизофрении, является частной собственностью.

Как можно объяснить, почему проведенные исследования терапии когнитивных расстройств при шизофрении не увенчались успехом? Виноваты ли шкалы, используемые для оценки когнитивных и функциональных нарушений? В рамках Исследования по измерению и коррекции когнитивных функций при шизофрении (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS) разработана батарея тестов (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB), которая была принята в качестве «золотого стандарта» FDA и использовалась в большинстве клинических исследований. В нескольких клинических исследованиях, где MCCB использовался как основной метод, были получены положительные результаты⁶, но одно исследование третьей фазы с использованием MCCB для проверки эффективности агониста альфа-7 никотиновых рецепторов дало отрицательный результат и было широко разрекламировано. Соответствие методов исследования «золотому

стандарту» FDA часто является одним из ключевых условий для прохождения регистрации, на которое фармацевтические компании никак не могут повлиять, и, таким образом, оно становится единственным критерием оценки качества клинического исследования. Тем не менее, прежние представления о том, что MCCB содержит проблемные психометрические характеристики, основанные на результатах исследований, проведенных на очень небольших выборках, были опровергнуты по данным объединенной группы более чем 800 пациентов, получавших плацебо в 12 отдельных клинических исследованиях⁷.

Более серьезное предположение о том, почему клинические исследования коррекции когнитивных расстройств при шизофрении приводили к отрицательным результатам, относится к особенностям методологии при переходе от ранних к более поздним фазам:

Вариабельность. Большие выборки обладают большой статистической мощностью, но для больших испытаний часто требуется использование методов, которые приводят к повышению вариабельности («зашумлению») данных и ослабляют мощность выборки. Проведение исследования в одном центре с привлечением обученных исследователей способствует снижению вариабельности данных. Проведение последующих испытаний с участием десятков или даже сотен исследователей в разных центрах зачастую не происходит в точности одинаково.

Регулирование. Более поздние фазы испытаний, в том числе ключевых клинических исследований, с большей вероятностью соответствуют строгим регулирующим процедурам, которые устраняют вероятность некоторых систематических ошибок, свойственных небольшим исследованиям, проводимым отдельными исследователями, имеющими конфликт интересов. Более строгое регулирование приводит к меньшим систематическим ошибкам и меньшему количеству положительных результатов.

Регулируемые конечные точки. Эффект от лечения легче отметить, если исследователи могут сопоставить механизм действия с соответствующей конечной точкой (например, выбрав конечную точку в соответствии с коротким промежутком времени при исследовании психостимулятора), и сложнее, если определять ее в соответствии с рекомендациями регулирующих органов, которые носят общий характер.

Простая регрессия к среднему. Исследования ранней фазы с положительными результатами переходят на следующую фазу, исследования с нега-

тивными результатами – нет. Из-за небольших размеров выборки в этих исследованиях, объясняемых финансовыми проблемами, их статистическая мощность невелика. Поэтому некоторые исследователи снижают порог статистической значимости исследований, чтобы привести полученные результаты в соответствие с бизнес-приоритетами, и они могут включать множественные сравнения и последующий анализ без исправлений. Эти подходы приводят к большему количеству статистических ошибок I типа, когда нулевые гипотезы об отсутствии эффекта лечения ошибочно отвергаются. На следующем этапе испытаний, обладающем большей статистической мощностью и повышенной точностью, эффект препарата не будет выявлен.

Еще одно важное предположение о причине негативных результатов современных клинических исследований заключается в том, что почти все они проводятся с участием больных шизофренией на хроническом этапе заболевания, средний возраст которых составляет около 40 лет. Есть ли возможность улучшить когнитивное функционирование в этом возрасте? Модели пластичности головного мозга предполагают, что способность нейронов к регенерации со временем уменьшается, и разумно предположить, что процесс старения ускорен у больных шизофренией, у которых с большей вероятностью имеются сопутствующие заболевания, зависимость от психоактивных веществ, снижены физическая и умственная активность. Некоторые данные позволяют предположить, что молодые пациенты более восприимчивы к коррекции когнитивных расстройств. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с первым эпизодом часто предлагается, но проведение таких исследований затруднено. Часть ученых призывают к коррекции когнитивных нарушений с помощью высокбезопасных методов до манифестации психоза в уязвимых группах населения^{8,9}, но опять-таки возможность проведения таких исследований сомнительна из-за проблем с набором пациентов и определения продолжительности времени, необходимого для оценки эффективности вмешательства.

Помимо этого остаются неразрешенными вопросы дизайна исследований. Нужно ли нам дожидаться формирования более четкого понимания работы сложных нейронных систем человека, прежде чем мы сможем найти фармакологические и нефармакологические методы лечения, способные их улучшить? Или, возможно, когнитивные нарушения в такой степени опреде-

ляются генетическими факторами, что мы никогда не сможем скорректировать их после рождения ребенка? Все эти пессимистичные предположения могут оказаться верными. Тем не менее история медицины включает в себя множество примеров ученых и клиницистов, чьи увлеченность идеями и сочувствие к больным были достаточно велики, чтобы не подчиняться стандартному менталитету финансовых инвесторов и паникеров. Вероятно, история покажет, что те, у кого достаточно смелости и способностей, чтобы выдвигать разумные гипотезы на основании ограниченных данных, которые мы имеем в настоящее время, внесут вклад в облегчение страданий людей.

Richard S.E. Keefe

Department of Psychiatry, Duke University Medical Center, Дарем, США

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

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

Keefe RSE. Why are there no approved treatments for cognitive impairment in schizophrenia? *World Psychiatry* 2019;18(2):167–168.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146–61.
2. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools. NIH categorical spending. <https://report.nih.gov>

3. McClung T. PhRMA member companies R&D investments hit record high in 2017 – \$71.4 billion. <https://catalyst.phrma.org>
4. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>
5. Thomas DW, Burns J, Audette J et al. Clinical development success rates 2006–2015. Washington: Biotechnology Innovation Organization, 2016.
6. Green MF, Harris JG, Nuechterlein KH. *Am J Psychiatry* 2014;171:1151–4.
7. Keefe RSE, Davis VG, Harvey PD et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:807–14.
8. Kahn RS, Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107–12.
9. Keefe RSE. *JAMA Psychiatry* 2014;71:987–8.

DOI: 10.1002/wps.20648

Инновационные методы улучшения когнитивного функционирования, мотивации и благополучия пациентов с шизофренией

Психоневрологические расстройства сопряжены с нарушением когнитивного функционирования, мотивации и их взаимодействия¹. Когнитивные расстройства включают в себя нарушения внимания, снижение способности к обучению, нарушения системы награды и отсутствие нисходящего когнитивного контроля префронтальной коры. Эти когнитивные нарушения бывают как «холодными», или неэмоциональными, так и «горячими», социальными и эмоциональными². С нейробиологической точки зрения они соответствуют двум частично сегрегированным петлям: «холодной» петле, включающей дорсолатеральную часть префронтальной коры, и «горячей» аффективной петле, включающей орбитофронтальную кору и вентральную часть полосатого тела, имеющую тесные связи с «эмоциональным мозгом», включающем миндалевидное тело².

При шизофрении существует три основные проблемы: позитивные симптомы когнитивные симптомы и дефицит мотивационного компонента в рамках негативной симптоматики. Green и соавт.³ приводят убедительные аргументы в пользу того, что нарушения как социальных, так и несоциальных когнитивных функций являются ключевыми признаками шизофрении. Хотя антипсихотические препараты достаточно успешно влияют на галлюцинации и бред, они слабо определяют функциональный исход. Одна из самых больших задач этого столетия заключается в том, чтобы смочь своевременно и эффективно корректировать ког-

нитивный и мотивационный дефицит у пациентов с шизофренией, чтобы предотвратить их устойчивость и обеспечить наилучшие возможные исходы.

Наша группа сосредоточилась на нарушениях кратковременной памяти при психоневрологических расстройствах, которые рано возникают и тесно связаны с уровнем функционирования у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера и шизофренией. Кратковременная память также является функциональным коррелятом, нарушения которого отмечены у пациентов с первым психотическим эпизодом и постепенно прогрессируют по мере течения заболевания.

Данная форма обучения и памяти, как было показано, задействует нейронную систему, включающую гиппокамп. Изменения в структуре гиппокампа, включая потерю объема слоев и зубчатой извилины, сопряжены с нарушениями памяти при первом эпизоде и на этапе хронического течения шизофрении⁴.

Хотя Управление по контролю за пищевыми и лекарственными средствами США (the US Food and Drug Administration, FDA) признает необходимость лечения когнитивного дефицита, в настоящее время не существует таких лицензированных лекарственных препаратов. Мы предлагаем, чтобы инновационные фармакологические и нефармакологические методы при их дальнейшей разработке и внедрении были направлены на коррекцию как когнитивного, так и мотивационного дефицита при симптоматическом

лечении шизофрении и других психоневрологических расстройств вне зависимости от диагноза.

За последние два десятилетия использование модафинила для улучшения когнитивных способностей было предметом значительных исследований в области экспериментальной медицины. Модафинил является стимулирующим препаратом, который, как было показано, улучшает когнитивные функции и мотивацию, связанную с выполнением заданий, у здоровых добровольцев. Также было показано, что модафинил оказывает положительный эффект у взрослых с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Точный механизм положительного влияния модафинила на когнитивные способности остается неясным, но считается, что препарат активирует дофаминергическую, глутаматергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус и базальные ганглии.

Было показано, что модафинил улучшает кратковременную память у пациентов с шизофренией⁵. Сообщалось также, что этот препарат избирательно улучшает пространственную рабочую память и обработку эмоциональной информации (например, влияет на распознавание эмоций, которое может способствовать улучшению социального и профессионального функционирования) при первом эпизоде шизофрении и другие когнитивные функции, включая внимание, зрительную память и пространственное плани-

рование – при хронической шизофрении⁶. Важно отметить, что при применении модафинила в дозе 200 мг/сут нет оснований беспокоиться по поводу потенциального обострения психоза и нет никаких доказательств потенциальной возможности развития зависимости. Одновременное улучшение когнитивного и мотивационного компонентов способно оказать значительное влияние на функционирование пациентов, их качество жизни и благополучие⁶. Также возможно, что улучшение памяти или общего функционирования посредством преодоления когнитивного дефицита способно предотвратить рецидив психоза.

В дополнение к новым лекарственным средствам, улучшающим когнитивные способности, в качестве неинвазивных способов с минимальным риском могут применяться нефармакологические методы. Использование стратегий когнитивной ремедиации обеспечивает умеренный эффект в отношении когнитивных функций, психосоциального функционирования и меньший эффект – в отношении тяжести психотических симптомов при шизофрении⁷. В частности, показано, что когнитивный тренинг увеличивает плотность D₁-дофаминовых рецепторов в мозге и вызывает функциональные изменения в лобно-теменной области⁸.

Тем не менее, приверженность когнитивным тренингам может стать проблемой, приводящей к высоким показателям выбывания из программы, т.к. они требуют мотивации. С целью преодоления этой проблемы в нашей лаборатории было предпринято исследование, в рамках которого когнитивные тренинги были объединены с игровыми технологиями, и показано, что игра на iPad в новую Wizard memory game (www.peak.net) в течение восьми часов улучшает эпизодическую память и общее функционирование у пациентов с шизофренией¹. Важно отметить, что высокий уровень удовольствия и мотивации, связанных с выполнением заданий, поддерживался на протяжении всех часов игрового процесса. Наша игра усложняется в реальном времени, сродни персонализированной медицине, чтобы стимулировать чувство достижения, поддерживать высокий уровень мотивации и улучшать производительность с течением времени. Таким образом, эффект от когнитивного тренинга возрастает непосред-

ственно за счет активного участия пациента.

Преимущества применения программы когнитивных тренировок в игровой форме заключаются в том, что она помогает дестигматизировать лечение, поскольку все играют в игры; это удобно, так как нет необходимости в поездках в клинику, не требуется специального оборудования; нет побочных эффектов; и это очень полезно. Использование новых технологий в области психического здоровья, в частности, игровых платформ, способно обеспечить доступ к недорогому лечению большему количеству пациентов, включая подростков с ультравысоким риском развития шизофрении. Проведение когнитивных тренингов в форме игры может также способствовать улучшению настроения и повышению чувства собственного достоинства, поскольку улучшения функции памяти могут быть приписаны собственным усилиям, а не действию лекарства.

Для выявления нарушений когнитивных функций, эмоций и мотивации необходимы объективные и надежные методы оценки аффективных функций. EMOTICOM (www.cambridge-cognition.com) – это новая нейropsихологическая тестовая батарея для оценки эмоций, мотивации, импульсивности и социальных когнитивных функций. Последние данные показали, что эта батарея, вероятно, имеет большое значение для оценки «горячих» когнитивных процессов при параноидной шизофрении, поскольку одним из ключевых факторов, вовлеченных в формирование и поддержание параноидной настроенности, является враждебное восприятие других, их убеждений и намерений⁹. EMOTICOM также может быть использована в клинических исследованиях по оценке эффективности нейрорепептида окситоцина, который, предположительно, оказывает влияние на социальные когнитивные функции при шизофрении.

Такие препараты, как окситоцин или модафинил, используемые в сочетании с игровым когнитивным тренингом, могут способствовать повышению пластичности и обучаемости посредством улучшения как «горячих», так и «холодных» когнитивных функций, а также социального функционирования. Адьювантная терапия была бы особенно полезна для реабилитации

пациентов с когнитивными нарушениями, которые сохраняются после редукции более острых симптомов.

Чтобы молодые люди с шизофренией имели более высокие шансы реализовать свой потенциал, обладали хорошим уровнем функционирования и чувствовали себя хорошо, нам придется перейти к мерам, меняющим правила игры, которые отдадут приоритет раннему выявлению заболевания и раннему эффективному вмешательству. В случае смещения фокуса на клинику первого эпизода и научные исследования, ориентированные на детей и подростков с ультравысоким риском развития шизофрении, вмешательства, направленные на улучшение когнитивного функционирования и мотивации, могут быть реализованы на гораздо более ранних этапах заболевания, до того, как «спасение» когнитивных функций станет единственным вариантом. Хороший уровень когнитивного функционирования и благополучие тесно связаны, и оба они необходимы для процветания общества.

**Barbara J. Sahakian,
George Savulich**

Department of Psychiatry, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Кембридж, Великобритания

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

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

Sahakian BJ, Savulich G. Innovative methods for improving cognition, motivation and well-being in schizophrenia. *World Psychiatry* 2019; 18(2):168–170.

Библиография

1. Sahakian BJ, Bruhl AB, Cook J et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015;370:20140214.
2. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:117–36.
3. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146–61.
4. Wannan CMJ, Cropley VL, Chakravarty MM et al. *Psychol Med* (in press).
5. Lees J, Michalopoulos M, Lewis SW et al. *Psychol Med* 2017;47:2358–68.
6. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. *Neuropharmacology* 2013;64:168–84.
7. Wykes T, Huddy V, Cellard C et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:472–85.
8. Klingberg T. *Trends Cogn Sci* 2010;14:317–24.
9. Savulich G, Jeanes H, Rossides N et al. *Front Psychiatry* 2018;9:615.

DOI: 10.1002/wps.20649

Необходимость разработки персонализированных подходов для улучшения когнитивного функционирования при шизофрении

Green и соавт.¹ представили обзор на тему нейрокогнитивного и социального когнитивного дефицита при шизофрении. Данные нарушения наблюдаются на всем протяжении расстройства, начиная с продромального периода, и стабильны на протяжении дальнейшего времени. Нейрокогнитивные нарушения охватывают обучаемость и память, внимание, скорость обработки информации, проблемно-решающее поведение, а также рабочую память. Нарушения социальных когнитивных функций влияют на психологические процессы, связанные с восприятием, кодированием, хранением, поиском и управлением информацией о других людях и нас самих. Их нейробиологической основой являются нейронные сети с участием гиппокампа, а также височной, теменной и префронтальной коры головного мозга. В данной статье мы обсуждаем центральную роль гиппокампа в когнитивных процессах и эффективность нефармакологического вмешательства у пациентов с шизофренией.

Гиппокамп вовлечен в обеспечение эпизодической и рабочей памяти. Недавно у пациентов с шизофренией были обнаружены корреляции между объемами отдельных областей гиппокампа и когнитивными показателями зрительной и вербальной, а также рабочей памяти². Наибольшие изменения при шизофрении отмечаются в областях CA4 (cornu ammonis 4)/зубчатая извилина (DG) и CA2/3. В аутопсийных материалах головного мозга у пациентов с шизофренией, наряду с уменьшением объемов этих областей, мы обнаружили снижение количества олигодендроцитов (миелинообразующих глиальных клеток) в левой CA4 и снижение количества нейронов в DG³. Снижение количества олигодендроцитов в левой CA4 коррелировало с когнитивным дефицитом у пациентов.

Эти изменения частично могут быть следствием нарушения нейрорегенеративных механизмов в головном мозге⁴. Эта гипотеза подтверждается данными о снижении количества синаптических белков и нарушении регуляции структурных элементов синапсов в височных долях при шизофрении. Сходные данные свидетельствуют о том, что нарушение эпизодической памяти при шизофрении вполне может быть вызвано нарушением синаптической и нейрональной пластичности и их общностью⁴.

Понимание нейробиологических основ когнитивного дефицита имеет решающее значение для разработки инновационных стратегий лечения. До сих пор попытки разработки новых фармакологических методов лечения разочаровывают. Среди многообещающих нефармакологических вспомогательных методов лечения когнитивных расстройств Green и соавт.¹ называют аэробные упражнения. Предполагается, что они способствуют нейропластичности на синаптическом уровне и улучшают нейрогенез, по крайней мере на животных моделях. Кроме того, в данный процесс могут быть вовлечены эпигенетические механизмы.

Green и соавт.¹ ссылаются на недавний метаанализ контролируемых исследований, в которых было изучено влияние аэробных упражнений на когнитивные функции при шизофрении. Метааналитический анализ показал, что количество упражнений напрямую связано с улучшением общего уровня когнитивного функционирования. Аэробные упражнения положительно влияли на рабочую память, социальные когнитивные функции и внимание⁵. Влияние на вербальную память не было значимым, но эта функция оценивалась только в шести исследованиях, что ограничивает силу результатов этого метаанализа.

Green и его коллеги предлагают сочетать когнитивную ремедиацию с аэробными упражнениями для достижения значимых реальных функциональных улучшений. Фактически, в трехмесячном исследовании эффективности сочетанного применения аэробных упражнений (тренировка на велоэргометре) и когнитивной ремедиации в сравнении с сочетанием занятий настольным футболом и когнитивной ремедиации мы выявили улучшение повседневного функционирования пациентов с шизофренией, оцениваемого по Шкале глобального функционирования (Global Assessment Scale, GAF), и социальной адаптации, оцениваемой с помощью Шкалы социальной адаптации (Social Adjustment Scale, SAS-II). Трудоспособность была связана с улучшением вербальной памяти и скорости обработки информации⁶.

Показатели краткосрочной, долгосрочной вербальной памяти и когнитивной гибкости были выше у пациентов с шизофренией и у здоровых лиц, которые проходили тренировки на

выносливость в дополнение к программе когнитивной ремедиации в течение трех месяцев по сравнению с шестинедельным курсом, но этого не наблюдалось в группе пациентов, занимавшихся настольным футболом в сочетании с когнитивной ремедиацией⁶. Этот вывод подтверждает необходимость длительных реабилитационных программ для коррекции когнитивного дефицита в группах пациентов с тяжелыми нарушениями. Ранее мы обнаружили увеличение объема гиппокампа после трехмесячного курса тренировок на выносливость, но мы не смогли повторить этот результат в нашем втором исследовании.

Исходя из предположения, что индивидуальный генетический риск развития шизофрении, который влияет на нейропластические процессы в головном мозге, имеет значение для ответа на аэробные упражнения, мы рассчитали полигенный риск развития шизофрении в нашей выборке. Изменения объема в левой CA4/DG спустя три месяца по сравнению с исходным уровнем значительно зависели от оценки полигенного риска больных шизофренией, выполнявших аэробные упражнения. Большой генетический риск был сопряжен с менее выраженным увеличением объема или даже уменьшением объема в ходе выполнения упражнений⁷.

Результаты анализа обогащения среды подтвердили, что генетические факторы риска модулируют биологические процессы, которые тесно связаны с активностью синаптических ионных каналов, кальций- и глутаматзависимой передачей сигналов, регуляцией морфогенеза клеток⁷. Интересно, что регион CA4/DG снова оказался наиболее подверженным изменениям, что соответствует результатам посмертных гистологических исследований при шизофрении³. Мы предполагаем, что высокий полигенный риск может отрицательно влиять на нейропластические процессы при выполнении аэробных упражнений при шизофрении, что указывает на взаимодействие генетических факторов с окружающей средой.

Помимо необходимости воспроизвести эти результаты в независимых выборках нужны дальнейшие исследования для выявления тех пациентов, которые могут получить пользу от занятий аэробными упражнениями, и

для оценки влияния отдельных генетических факторов и факторов окружающей среды на улучшение когнитивных способностей, достигнутое в ходе лечения. Это будет способствовать разработке персонализированного подхода к улучшению когнитивного функционирования при шизофрении.

Peter Falkai¹, Andrea Schmitt^{1,2}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Мюнхен, Германия;

²Laboratory of Neuroscience (LIM27), Institute of Psychiatry, University of São Paulo, Сан-Паулу, Бразилия

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

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

Falkai P., Schmitt A. The need to develop personalized interventions to improve cognition in schizophrenia. *World Psychiatry* 2019;18(2):170.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.

2. Vargas T, Dean DJ, Osborne KJ et al. *Schizophr Bull* 2018;44:1091-9.
3. Falkai P, Malchow B, Wetzstein K et al. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S4-12.
4. Falkai P, Rossner MJ, Schulze TG et al. *Mol Psychiatry* 2015;20:671-6.
5. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.
6. Malchow B, Keller K, Hasan A et al. *Schizophr Bull* 2015;41:847-58.
7. Papiol S, Popovic D, Keeser D et al. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1159.

DOI: 10.1002/wps.20650

Когнитивные нарушения как диагностический критерий и мишень терапии при шизофрении

Green и соавт.¹ указывают на продолжающиеся споры о том, должны ли когнитивные нарушения быть частью диагностических критериев шизофрении. При подготовке DSM-5 первоначально было предложено включить эти расстройства в диагностические критерии, но окончательным решением стало проведение дополнительных исследований до включения. Хотелось бы подробнее остановиться на этом вопросе и на последствиях включения когнитивных расстройств в диагностические критерии шизофрении.

Несмотря на то, что когнитивные нарушения распространены так же, как бред, галлюцинации или расстройства мышления, присутствуют еще до развития психоза и являются постоянными, а не периодическими, есть ряд причин, чтобы не включать их в качестве критерия А при диагностике шизофрении.

Первая причина заключается в том, что в отличие от симптомов/признаков, включенных в этот критерий, которые могут быть выявлены во время диагностического интервью, оценка когнитивных функций требует применения ряда психометрических тестов, что занимает много времени и требует специальной подготовки и навыков. Они широко используются в клинических исследованиях, но трудно применимы в повседневной клинической практике. Более того, поскольку когнитивный дефицит при шизофрении носит скорее распространенный характер, трудно установить, нарушение каких именно функций и какая степень тяжести должны присутствовать для выполнения критерия. Наконец, когнитивные нарушения, проявляющиеся при шизофрении, слишком распространены при

других психических расстройствах, а также среди населения в целом, для того, чтобы представлять собой полезный диагностический критерий.

Несмотря на эти ограничения, возможно, что в следующих изданиях МКБ и DSM когнитивные нарушения станут критерием, а не ассоциированным признаком в диагностической категории шизофрении. Действительно, как отмечают Green и соавт.¹, понимание тяжести когнитивного дефицита у пациента может помочь врачам и семьям предвидеть вероятность проблем и успеха в работе, школе, социальном функционировании или реабилитации.

Поскольку когнитивные нарушения встречаются при разных психических расстройствах², они, безусловно, будут отображаться в качестве осевой дименсии в Исследовательских критериях доменов (RDoC). Возможно, что нейрокогнитивный дефицит представляет собой конечное проявление различных заболеваний головного мозга, от травмы головы до дегенеративных заболеваний головного мозга и шизофрении. Тогда он может быть похожим на боль, тошноту и одышку, которые представляют собой конечное проявление многих соматических расстройств. Таким образом, встает вопрос о когнитивных нарушениях в качестве мишени терапии.

За последние четыре десятилетия многие исследователи и фармацевтические компании проводили исследования на больных шизофренией, используя оценку когнитивного дефицита в качестве основного результата³. Первоначально считалось, что антипсихотические препараты второго поколения способны ослаблять когнитивные

нарушения, но, когда стало ясно, что это не так, почти все известные нейротрансмиттеры стали мишенью для терапии. Фундаментальная наука и некоторые клинические данные указывают на то, что дофаминергические, никотиновые и NMDA-рецепторы⁴⁻⁷ могут быть мишенью для препаратов с прокогнитивным действием.

В рамках базового дизайна клинических исследований, тестирующих препараты с прокогнитивным действием, производится набор стабильных пациентов с шизофренией и введение прокогнитивного экспериментального препарата или плацебо в дополнение к антипсихотическому препарату на протяжении от нескольких недель до нескольких месяцев. Такой дизайн был использован из-за убеждения, что психоз является основным проявлением шизофрении, и/или из-за опасений, что отсутствие поддерживающего антипсихотического лечения может дестабилизировать состояние пациента, что, в свою очередь, приведет к ухудшению когнитивных функций. В нескольких исследованиях были получены доказательства в пользу данной концепции, но в подтверждающих исследованиях получены отрицательные результаты.

При попытке объяснить провал таких исследований рассматривается ряд методологических ограничений. Выбор конкретных результатов изменений, длительность исследования, сопутствующие заболевания, плохое следование пациентом процедурам тестирования, выраженность эффекта плацебо, частичное совпадение проявлений когнитивных и негативных симптомов – только некоторые из этих ограничений. Можно также предположить, что в сочетании с антипсихоти-

ческими препаратами, блокирующими дофамин, ухудшается способность справляться с когнитивными тестами⁸ и, таким образом, никакое когнитивное улучшение не может быть выявлено.

Кроме того, если у многих людей состояние когнитивных функций фактически не зависит от наличия психоза, это должно быть учтено в дизайне исследования. Наиболее важный вывод заключается в том, что в рамках проведения клинических испытаний предпочтительно должен быть исключен прием препаратов, блокирующих дофамин. Более того, если наличие психоза напрямую не связано с когнитивными нарушениями, фармакологическое вмешательство должно быть эффективным у пациентов, не страдающих шизофренией, и у людей с низкими когнитивными способностями, не имеющими психического расстройства. Следовательно, новые фармакологические препараты должны быть сначала испытаны в этих группах, чтобы избежать смешанных эффектов

из-за наличия симптомов шизофрении и действия антипсихотических препаратов.

Суммируя вышесказанное, хотя будущие выпуски основных диагностических классификаций, вероятно, будут включать когнитивные расстройства в качестве критерия при диагностике шизофрении, до появления лучшего понимания не должна игнорироваться вероятность того, что шизофрения представляет собой сочетание различных групп отдельных симптомов, что имеет соответствующие последствия для диагностических классификаций, а также методов фармакологического и нефармакологического лечения.

Michael Davidson

University of Nicosia Medical School, Никосия, Кипр

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

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

Davidson M. Cognitive impairment as a diagnostic criterion and treatment target in schizophrenia. *World Psychiatry* 2019;18(2):171-172.

Библиография

1. Green MF, Horan VP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Weiser MF, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
3. Gilleen J. In: Keefe RA, editor; Reichenberg A, editor; Cummings J, editor. (eds). *Cognitive enhancement in CNS disorders and beyond*. Oxford: Oxford University Press, 2018:177-212.
4. Davidson M, Galderisi S, Weiser M et al. *Am J Psychiatry* 2009;166:675-82.
5. Jones C. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:247-9.
6. Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U et al. *Schizophr Bull* 2012;38:958-66.
7. Weiser M, Heresco U, Davidson M et al. *J Clin Psychiatry* 2012;73:728-34.
8. Maia TV, Frank MJ. *Biol Psychiatry* 2017;81:52-66.

DOI: 10.1002/wps.20651

Изучение независимых и сопряженных эффектов молекулярной генетической предрасположенности и средовых воздействий при шизофрении: результаты исследования EUGEI

Sinan Guloksuz^{1,2}, Lotta-Katrin Pries¹, Philippe Delespaul¹, Gunter Kenis¹, Jurjen J. Luykx³⁻⁵, Bochao D. Lin⁴, Alexander L. Richards⁶, Berna Akdede⁷, Tolga Binbay⁷, Vesile Altınyazar⁸, Berna Yalınçetin⁹, Güvem Gümüş, Akay¹⁰, Burçin Cihan¹¹, Haldun Soygür¹², Halis Ulas¹³, Eylem Şahin Cankurtaran¹⁴, Semra Ulusoy Kaymak¹⁵, Marina M. Mihaljevic^{16,17}, Sanja Andric Petrovic¹⁷, Tijana Mirjanic¹⁸, Miguel Bernardo¹⁹⁻²¹, Bibiana Cabrera^{19,21}, Julio Bobes²¹⁻²⁴, Pilar A. Saiz²¹⁻²⁴, María Paz García-Portilla²¹⁻²⁴, Julio Sanjuan^{21,25}, Eduardo J. Aguilar^{21,25}, José Luis Santos^{21,26}, Estela Jiménez-López^{21,27}, Manuel Arrojo²⁸, Angel Carracedo²⁹, Gonzalo López^{21,30}, Javier González Penas^{21,30}, Mara Parellada^{21,30}, Nadja P. Maric^{16,17}, Cem Atbaşoğlu³¹, Alp Uçok³², Köksal Alptekin⁷, Meram Can Saka³¹, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators*, Celso Arango^{21,30}, Michael O'Donovan⁶, Bart P.F. Rutten¹, Jim van Os^{1,3,33}

¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands;

²Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA;

³Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands;

⁴Department of Translational Neuroscience, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands;

⁵GGNet Mental Health, Apeldoorn, The Netherlands;

⁶MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK;

⁷Department of Psychiatry, Dokuz Eylül University School of Medicine, Izmir, Turkey;

⁸Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydin, Turkey;

⁹Department of Neuroscience, Health Sciences Institute, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey;

¹⁰Ankara University Brain Research Center, Ankara, Turkey;

¹¹Department of Psychology, Middle East Technical University, Ankara, Turkey;

¹²Turkish Federation of Schizophrenia Associations, Ankara, Turkey;

¹³Department of Psychiatry, School of Medicine, Dokuz Eylül University (discharged by decree 701 on July 8, 2018 because of signing "Peace Petition");

¹⁴Güven Çayyolu Healthcare Campus, Ankara, Turkey;

¹⁵Atatürk Research and Training Hospital Psychiatry Clinic, Ankara, Turkey;

¹⁶Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

¹⁷Clinic for Psychiatry CCS, Belgrade, Serbia;

¹⁸Special Hospital for Psychiatric Disorders Kovin, Kovin, Serbia;

¹⁹Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Barcelona, Spain;

²⁰Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Barcelona, Spain;

²¹Biomedical Research Networking Centre in Mental Health (CIBERSAM), Spain;

²²Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Oviedo, Oviedo, Spain;

²³Instituto de Investigaciyn Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spain;

²⁴Mental Health Services of Principado de Asturias, Oviedo, Spain;

²⁵Department of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario de Valencia, School of Medicine, Universidad de Valencia, Valencia, Spain;

²⁶Department of Psychiatry, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain;

²⁷Health and Social Research Center, Universidad de Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain;

²⁸Department of Psychiatry, Instituto de Investigaciyn Sanitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain;

²⁹Fundaciyn Publica Galega de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain;

³⁰Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, Spain;

³¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey;

³²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey;

³³Department of Psychosis Studies, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

*The Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators in EUGEI are listed in the Appendix

Перевод: Шишковская Т.И. (Москва)

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

Guloksuz S et al. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019;18(2):173-182.

Шизофрения в настоящее время представляется комплексным наследуемым фенотипом. С одной стороны, он ассоциирован с генетической предрасположенностью, при этом вклад каждой из многочисленных и распространенных вариаций по отдельности невелик. С другой стороны, существует множество значимых средовых воздействий. Близнецовые и семейные исследования, которые ранее использовались в качестве замены прямых методов выявления генетического риска, позволяют предположить взаимодействие генетических и средовых факторов в этиологии шизофрении, но молекулярно-генетические данные достаточно скудны. Данный материал также раскрывает тему взаимодействия генетических и средовых факторов в генезе шизофрении: в нем проанализированы основные и сочетанные ассоциации уровня полигенного риска шизофрении (PRS-SCZ) и средовых воздействий у 1699 пациентов с диагнозом расстройств шизофренического спектра и 1542 представителей контрольной группы без соответствующих расстройств в анамнезе. Выявлена суммация эффекта состояния молекулярно-генетического риска шизофрении (бинарная модель PRS-SCZ более 75% от контрольного распределения) и такими внешними факторами, как регулярное употребление каннабиса на протяжении жизни и подверженность негативному воздействию в раннем возрасте (сексуальное и эмоциональное насилие, эмоциональная

депривация, травля), но не выявлено взаимодействия с такими факторами, как нарушение слуха, время года, на которое приходится дата рождения, а также подверженность физическому насилию и депривации физических потребностей в детстве. Анализ чувствительности, в котором изначально выбранный уровень PRS-SCZ в 75% был заменен на более низкие уровни (25 и 50%) подтвердил выявленные взаимоотношения факторов. Наши результаты позволяют предположить, что в этиопатогенезе шизофрении играет роль генетическая предрасположенность, которая повышает чувствительность индивида к средовым воздействиям.

Ключевые слова: шизофрения, психоз, генетика, среда, взаимодействие генов и среды, полигенный риск, детская травма, каннабис, травля.

Шизофрения – комплексный фенотип, который характеризуется искаженным восприятием реальности, когнитивной дисфункцией и негативной симптоматикой. Хотя распространенность расстройств шизофренического спектра невысока – 0,47% для шизофрении (состояний с наименее благоприятным исходом) и 3% для других диагнозов, относящихся к группе психотических расстройств¹, – они ассоциированы со значительным ущербом в личностном, социальном и экономическом аспектах. На шизофрению приходится 218 лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) из 100 000², таким образом, шизофрения занимает по этому показателю пятое место в возрастной группе от 15 до 44. Таким образом, медицина остро нуждается в инновационных подходах к профилактике, диагностике и лечению расстройств шизофренического спектра, и добиться этого позволило бы понимание их этиологии и патогенеза.

За десятилетия работы над этой проблемой неоднократно было показано, что наследуемость этих расстройств достаточно высока, соответственно, в их развитии играет роль генетическая предрасположенность^{3,4}. Последние данные датского национального регистра согласуются с самыми первыми семейными исследованиями шизофрении, оценивают наследуемость для расстройств шизофренического спектра в 73%, а для самой шизофрении – в 79%⁵.

На этих фактах из области количественной генетической эпидемиологии основан нынешний интерес к молекулярной генетике – среди изучающих расстройства шизофренического спектра эта область наиболее популярна. Доступность технологий, с одной стороны, недорогих и простых в применении, с другой – высокопроизводительных, подняла на новый уровень разрешающую способность генетических исследований. С целью объединить усилия по выявлению генов с малым размером эффекта в проектах по полногеномному поиску ассоциаций (GWA) был создан Консорциум по психиатрической геномике⁶. Рабочая группа по шизофрении в рамках этого консорциума идентифицировала 108 значимых локусов⁷, и количество возможных генетических вариаций возрастает пропорционально размеру выборки⁸. Как и предполагала полувековой давности полигенная теория шизофрении⁹, GWA обнаружил, что значительная доля генетического риска обусловлена вариациями многочисленных генов, широко распространенных в популяции, но обладающих очень небольшим размером эффекта.

Тем не менее, обнаруженная в ходе GWA генетическая предрасположенность вследствие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) объясняет лишь небольшую часть данных по наследуемости шизофрении, полученных в близнецовых исследованиях. Иными словами, существует своего рода «разрыв в наследуемости» между данными близнецовых и молекулярно-генетических исследований¹⁰. Наиболее вероятным объяснением этого разрыва является тот факт, что для изучаемых пар близнецов сходны не только генетические, но и многие средовые факторы, поскольку чаще всего они растут в одной семье¹⁰. В то же время этиология психотических расстройств, вероятно, состоит в генетической предрасположенности, которая повышает чувствительность индивида к средовым воздействиям или увеличивает его склонность подвергаться таким воздействиям¹¹.

Наряду с расширением наших познаний в области генетики при исследовании средовых воздействий в генезе шизофрении также получены интересные результаты. Наблюдение выявило различные внешние факторы, ассоциированные с расстройствами психотического регистра, – все они демонстрируют разные уровни доказательности и размер эффекта. К таким внешним факторам относятся употребление каннабиса, детские травмы (например, сексуальное насилие, эмоциональная депривация), травля (буллинг), городская среда, условия, располагающие к отгороженности от общества (например, принадлежность к этническим меньшинствам, мигрантам или нарушение слуха), время года, на которое приходится дата рождения, осложнения беременности и родов^{12,13}.

Таким образом, эмпирические исследования, опирающиеся на суррогатные показатели генетического риска (такие как семейный анамнез шизофрении), представляются в настоящий момент спорными из-за возможного вклада среды в получаемые результаты¹¹, но интересной задачей видится перевод этих исследований в плоскость молекулярно-генетического анализа¹⁴.

Использование такого показателя, как уровень полигенного риска (PRS), для определения риска по данным молекулярной генетики значительно расширило возможности исследователей в определении ассоциированных фенотипов и выявлении взаимодействия генетических и средовых факторов. В настоящее время уровень полигенного риска шизофрении (PRS-SCZ) для определенного индивида определяется так: логарифмы отношения шансов для каждого SNP умножаются на количество аллелей, ассоциированных с риском, в интересующем локусе, и полученные результаты складываются¹⁵. PRS-SCZ на данный момент объясняет 7% на шкале предрасположенности к шизофрении, по крайней мере у пациентов с хроническими формами и в случае использования последней версии Консорциума по психиатрической геномике⁷.

В недавнем материале мы обсуждали трудности, с которыми сталкивается исследователь при оценке вклада средовых факторов в психиатрии, и пришли к выводу о необходимости системного подхода, который охватывал бы популяцию, подвергающуюся какому-либо фактору, в целом, – это позволит разграничить эффекты, возникающие за счет реактивности индивида и за счет изначально мощного влияния внешнего фактора¹⁶. Отталкиваясь от этих результатов, в данной статье мы попытались проанализировать основные и сопряженные ассоциации между средовыми воздействиями и PRS-SCZ в кросс-секционной выборке, созданной специально для исследования по взаимодействию средовых и генетических факторов в происхождении шизофрении.

МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

В данном исследовании взаимодействия средовых и генетических факторов по типу случай-контроль использовалась информация Рабочей группы 6 (WP6) Европейского отделения Международной сети по изучению взаимодействия генетических и средовых факторов при шизофрении (EUGEI), а также исследования Генетический риск и исход при психозах (GROUP) в рамках EUGEI¹⁸. Данные были

собраны в промежутке между 2010 и 2015 годом в Нидерландах, Турции, Испании и Сербии.

Диагноз расстройства шизофренического спектра выставлялся по критериям DSM-IV-TR (средняя длительность заболевания после первого контакта с психиатрической службой = 9,9 года). В дальнейшем диагноз верифицировался с использованием Списка операциональных критериев для психотических и аффективных заболеваний¹⁹ в случае EUGEI WP6 и Перечня для клинической оценки в нейропсихиатрии²⁰ или комплексной оценки симптомов и анамнеза²¹ в случае GROUP. Члены контрольной группы, не имеющие психотических расстройств в анамнезе, набирались из той же популяции, что и исследуемая группа, но родственники пациентов исследуемой группы были исключены. Критериями исключения для любой группы были диагноз психотического расстройства в связи с иными медицинскими проблемами, травма головы с потерей сознания в анамнезе, IQ < 70.

Всего в исследование были включены 1866 пациентов и 1583 здоровых участника, для которых имелись данные по исследованию генотипа. Поскольку в отношении индивидов, не относящихся к белой европейской расе, предсказательная сила PRS-SCZ не оценивалась²², в данном исследовании участвовали только ее представители. Окончательный размер выборки составил 1699 пациентов и 1542 члена группы контроля.

Все проекты были одобрены медицинскими этическими комитетами стран-участников и проводились в соответствии с Хельсинкской Декларацией. Все респонденты предоставили информированное согласие в письменном виде. В случае участников младше 18 лет информированное согласие подписывали родители, от самих участников также было получено разрешение.

Для достижения высокого качества и однородности оценки внешних факторов, клинической и экспериментальной использовались стандартизированные инструменты, а применявшие их психиатры, психологи и научные ассистенты, которые прошли обязательное обучение как очно, так и в виде тренировочных модулей в режиме онлайн, включая интерактивные видеоинтервью и опросники для самооценки^{17,18}. Чтобы добиться высокой межрейтерской надежности на всем протяжении исследования, и очные, и заочные тренировочные сессии проводились ежегодно.

Средовые воздействия

В рамках имеющихся данных мы попытались выявить внешние воздействия, которые в более ранних исследованиях демонстрировали ассоциацию с расстройствами шизофренического спектра.

Подверженность неблагоприятному влиянию в детском возрасте оценивалась с помощью Краткой формы опросника по детской травме (СТQ)²³. Он состоит из 28 вопросов, оцениваемых по 5-балльной шкале Ликерта, оцениваются 5 доменов жестокого обращения с ребенком: эмоциональная и физическая депривация, эмоциональное, физическое и сексуальное насилие. В полной мере были изучены психометрические характеристики переводных версий СТQ (на испанском, турецком, голландском и сербском языках)^{24,26}. Для формализации каждого из доменов жестокого обращения (0=отсутствовало или 1=присутствовало), как и в прежних работах EUGEI, мы пользовались следующими пороговыми значениями: ≥ 9 для эмоционального насилия, ≥ 8 для физического насилия, ≥ 6 для сексуального насилия, ≥ 10 для эмоциональной депривации и ≥ 8 для физической депривации.

Употребление каннабиса оценивали с помощью модифицированной версии Опросника об опыте употребления

каннабиса²⁸ в исследовании EUGEI WP6 (0=нет, 1=один или два раза, 2=несколько раз в год, 3=несколько раз в месяц, 4=один или более раз в неделю, 5=каждый день) и с помощью секции L Комплексного международного диагностического интервью (CIDI)²⁹ в исследовании GROUP (0=нет, 1=реже, чем раз в неделю, 2=еженедельно, 3=ежедневно). Как и в прежних работах³⁰⁻³², для создания бинарной модели в отношении регулярного употребления каннабиса в качестве порогового значения использовалась частота один или более раз в неделю в период наиболее частого употребления на протяжении жизни.

При исследовании связи между временем года, на которое приходится дата рождения, и шизофренией за период высокого риска традиционно были приняты месяцы зимнего солнцестояния (декабрь-март), на чем базировалась и бинарная модель.

Нарушение слуха определяли на основании самоотчета об ухудшении слуха за последние 12 месяцев (0=отсутствовало или 1=присутствовало).

История травли со стороны ровесников (с проявлениями эмоционального, психологического и физического насилия) до 17 лет оценивалась с помощью краткой версии Ретроспективного опросника для оценки травли (буллинга) (RBQ)^{34,35}, который оценивает тяжесть пережитого опыта травли: 0=нет, 1=малая (не было физических повреждений), 2=умеренная (легкие повреждения и преходящие эмоциональные реакции), 3=выраженная (частый и тяжелый физиологический и психологический вред). Подверженность травле в детском возрасте была приведена к бинарной модели с использованием ≥ 1 в качестве порогового значения: 0 – отсутствовала, ≥ 1 – присутствовала.

Обработка генетических данных

Генотипирование всех полученных образцов проводилось в Cardiff University Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurology (Кардифском институте психологической медицины и клинической неврологии) с использованием зондов для генотипирования Illumina HumanCore-Exome-24 BeadChip с возможностью распознавания 570 038 генетических вариантов (Illumina, San Diego, CA). Дальнейшая обработка данных проводилась с помощью пакета Genome Studio, они были переведены в формат PLINK для дальнейшего анализа.

Анализ качества проводился в программе PLINK v1.07³⁶ или с использованием специально разработанных Perl-скриптов. Варианты с call rate (доля интересующих генотипов среди всех возможных) <98% исключались из объема данных. Показатель r в отношении Харди-Вайнберга подсчитывался отдельно для турецкой, южноевропейской и североευропейской популяций. Варианты, для которых r составил $<1e^{-6}$, в каждом из трех регионов были исключены из исследования. После контроля качества в исследовании осталось 559 505 вариантов.

Образцы с call rate <98% исключались из общего объема данных. Набор вариантов, в котором излишняя детализация ликвидировалась методом прунинга по признаку неравновесного сцепления генов (linkage disequilibrium, LD), был обработан с помощью команды – indep-pairwise в PLINK (максимальный показатель $r^2=0,25$, размер окна 500 SNP, размер шага окна – 50 SNP) и использовался для дальнейшего анализа. Показатель гомозиготности F был подсчитан с помощью команды – het в PLINK, и образцы, для которых значения оказались за рамками выделенного интервала ($F < -0,11$ или $F > 0,15$), были исключены. Генетический пол в образцах определялся по данным X-хромосомы с помощью команды – check-sex в PLINK, образцы, у которых генетический пол отличался от внесенного в базу данных, были исключены из исследования.

Таблица 1, Демографические переменные и подверженность внешним воздействиям в исследуемой и контрольной группе.				
	Всего	Контрольная группа	Исследуемая группа	Нет данных
Возраст (средний $\pm$ CO)	32,4 $\pm$ 9,8	33,4 $\pm$ 10,6	31,5 $\pm$ 9,0	
Пол				
Мужской	1,951 (60,2%)	762 (49,4%)	1,189 (70,0%)	
Женский	1,290 (39,8%)	780 (50,6%)	510 (30,0%)	
Регулярное употребление каннабиса				
Нет	2,390 (78,6%)	1,366 (91,2%)	1,024 (66,5%)	202 (6,2%)
Да	649 (21,4%)	132 (8,8%)	517 (33,5%)	
Травля				
Нет	1,947 (72,3%)	1,101 (83,7%)	846 (61,4%)	547 (16,9%)
Да	747 (27,7%)	215 (16,3%)	532 (38,6%)	
Эмоциональное насилие				
Нет	2,019 (73,0%)	1,230 (84,8%)	789 (60,0%)	475 (14,7%)
Да	747 (27,0%)	221 (15,2%)	526 (40,0%)	
Физическое насилие				
Нет	2,477 (88,7%)	1,362 (93,0%)	1,115 (84,0%)	450 (13,9%)
Да	314 (11,3%)	102 (7,0%)	212 (16,0%)	
Сексуальное насилие				
Нет	2,269 (81,5%)	1,309 (90,1%)	960 (72,1%)	456 (14,1%)
Да	516 (18,5%)	144 (9,9%)	372 (27,9%)	
Эмоциональная депривация				
Нет	1,254 (45,3%)	789 (54,3%)	465 (35,4%)	473 (14,6%)
Да	1,514 (54,7%)	664 (45,7%)	850 (64,6%)	
Физическая депривация				
Нет	1,804 (64,8%)	1039 (71,3%)	765 (57,7%)	457 (14,1%)
Да	980 (35,2%)	419 (28,7%)	561 (42,3%)	
Рождение в зимнее время года				
Нет	1,989 (63,2%)	951 (63,0%)	1,038 (63,4%)	94 (2,9%)
Да	1,158 (36,8%)	559 (37,0%)	599 (36,6%)	
Нарушение слуха				
Нет	2,869 (92,5%)	1,437 (95,6%)	1,432 (89,7%)	141 (4,4%)
Да	231 (7,5%)	66 (4,4%)	165 (10,3%)	

Также в PLINK для образцов рассчитывались индексы идентичности по происхождению. Образцы, для которых в выборке обнаруживался один или более генотипически родственный, но при этом генотипически не являющийся сиблингом (определялось по PI-HAT $>0,35$ и $<0,65$), исключались из исследования. После этого образцы, для которых в базе данных обнаруживалось 2 или более сиблингов, не подтвержденных генотипическим родством, также исключались.

Визуально оценив результаты кластеринга ошибок, допущенных при использовании чипа для генотипирования, мы приняли решение исключить чипы с высоким процентом ошибок. Были исключены все оставшиеся образцы с чипов, где из-за высокой гетерозиготности или call rate ранее исключались более 5 образцов (из 12 возможных). Также исключались все образцы с чипов, где 4 или более образца были исключены из-за вопросов с определением генетического пола и родства, за исключением случаев, когда при перепроверке на другом чипе их результат был подтвержден.

Первичные компоненты анализа проводились в PLINK с использованием вариантов, прореженных по признаку неравновесных связей, при взаимодействии с базой Thousand Genomes. Так как выборка и соответствующие ей варианты анализа являлись, в сущности, межпопуляционными, на этом этапе исключения образцов не проводилось. Популяционные эффекты были впоследствии скорректированы в процессе индивидуального анализа.

После контроля качества результаты были загружены в программу для статистического предсказания – Michigan Imputation Server с применением панели Консорциума по гаплотипам (версия 1.1), а также программ Eagle для фазирования по гаплотипу и Minimac3 для предсказания^{37,38}. После этого для дальнейшего участия в исследовании отобраны варианты с достоверностью предсказания $r^2 > 0,6$, минимальной частотой аллелей (MAF) $> 0,1\%$ и call rate $> 99\%$ (8 277 535 вариантов). Генотипы «наилучшего совпадения» создавались в PLINK методом вероятностной генерации генотипов.

PRS-SCZ создавался на основе обобщенной статистики по данным полногеномного поиска ассоциаций в рамках Консорциума по психиатрической геномике, при этом образцы, представленные в базе исследования GROUP, исключались⁷. Группировка проводилась в PLINK среди генотипов «наилучшего совпадения» отдельно для каждого набора данных (максимальный $r^2 = 0,2$, размер окна = 500 kb, минимальный MAF = 10%, уровень минимальной информации по загрузке = 0,7). Вариации внутри протяженного региона неравновесного сцепления генов (включая главный комплекс гистосовместимости) были исключены³⁹. PRS-SCZ рассчитывался на основе генотипов «наилучшего совпадения» в программе PLINK при десяти разных пороговых значениях p (1, 0,5, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01, 1×10^{-4} , 1×10^{-6} , 5×10^{-8}). Как и в предшествующих исследованиях по данной тематике⁴⁰⁻⁴³, для первичного анализа мы использовали показатель $p = 0,05$, поскольку он объ-

Таблица 2. Основные эффекты средовых и генетических факторов на характеристику клинических случаев в исследуемой и контрольной группе.				
	Нескорректированные основные эффекты		Скорректированные основные эффекты ^a	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Регулярное употребление каннабиса	4,85 (3,89-6,05)	<0,001	3,96 (3,16-4,97)	<0,001
Травля	3,01 (2,48-3,65)	<0,001	3,06 (2,50-3,74)	<0,001
Эмоциональное насилие	3,51 (2,93-4,22)	<0,001	3,77 (3,12-4,56)	<0,001
Физическое насилие	2,70 (2,10-3,48)	<0,001	2,83 (2,18-3,67)	<0,001
Сексуальное насилие	3,66 (2,96-4,53)	<0,001	4,11 (3,30-5,13)	<0,001
Эмоциональная депривация	2,52 (2,14-2,96)	<0,001	2,65 (2,24-3,13)	<0,001
Физическая депривация	2,32 (1,96-2,75)	<0,001	2,33 (1,96-2,78)	<0,001
Рождение в зимнее время года	1,06 (0,92-1,23)	<0,001	1,05 (0,91-1,23)	<0,001
Нарушение слуха	2,46 (1,82-3,31)	<0,001	2,67 (1,96-3,62)	<0,001
PRS-SCZ ₇₅ ⁶	2,91 (2,48-3,40)	<0,001	2,85 (2,43-3,35)	<0,001
PRS-SCZ ₇₅ – полигенный уровень риска шизофрении, пороговое значение в 75%; ^a – скорректировано по полу и возрасту; ⁶ – скорректировано по десяти основным компонентам.				

Таблица 3. Корреляция между генетическими факторами в виде PRS-SCZ ₇₅ и внешними факторами.				
	Нескорректированные основные эффекты		Скорректированные основные эффекты ^a	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Регулярное употребление каннабиса	0,98 (0,61-1,59)	0,949	0,93 (0,57-1,52)	0,771
Травля	1,27 (0,86-1,86)	0,228	1,28 (0,87-1,89)	0,210
Эмоциональное насилие	1,13 (0,80-1,58)	0,493	1,13 (0,81-1,59)	0,476
Физическое насилие	1,82 (1,18-2,81)	0,007	1,84 (1,19-2,84)	0,006
Сексуальное насилие	0,79 (0,51-1,22)	0,287	0,79 (0,51-1,23)	0,292
Эмоциональная депривация	1,18 (0,91-1,52)	0,212	1,16 (0,90-1,50)	0,258
Физическая депривация	1,18 (0,89-1,56)	0,246	1,19 (0,90-1,58)	0,219
Рождение в зимнее время года	1,13 (0,88-1,45)	0,338	1,13 (0,88-1,45)	0,332
Нарушение слуха	1,13 (0,63-2,02)	0,693	1,18 (0,65-2,13)	0,592
PRS-SCZ ₇₅ – полигенный уровень риска шизофрении, пороговое значение в 75%; ^a – скорректировано по полу, возрасту и десяти основным компонентам				

ясняет большинство фенотипических вариаций при анализе данных Консорциума по психиатрической геномике⁷.

Чтобы впоследствии сравнить оценки, полученные в нашей выборке, с объемом вариаций, которые объясняет PRS-SCZ, по данным прежних исследований, применялась модель логистической регрессии, которая позволяет выявить ассоциацию PRS-SCZ с отдельными исследованиями по типу случай-контроль (скорректированные для ситуаций, когда в исследовании участвовали родственники, с использованием первых десяти основных компонентов), при этом рассчитывали R² Нагелькерке. PRS-SCZ значимо отличался в исследуемой группе и группе контроля (отношение шансов, ОШ=1,30; 95% ДИ: 1,25-1,34; p<0,001; R² Нагелькерке=0,15), в том числе при сопоставлении по возрасту, полу и стране (ОШ=1,30; 95% ДИ: 1,26-1,35; p<0,001; R² Нагелькерке=0,20). Дихотомизация PRS-SCZ проводилась с использованием пограничных значений квартилей, которые в свою очередь определялись на основании контрольного распределения PRS-SCZ в разных странах (чтобы учесть этнические вариации, которые могут приводить к различиям PRS-SCZ между ними). Наивысший квартиль (PRS-SCZ>75% контрольной группы) был принят за пороговое значение для состояния высокого риска шизофрении (в дальнейшем PRS-SCZ₇₅).

Статистический анализ

Все процедуры анализа проводились в программе STATA версии 15.0⁴⁴. Для проверки одомерной ассоциации средовых воздействий или PRS-SCZ₇₅ с клинической картиной использовалась многоуровневая модель логистиче-

ской регрессии в сочетании с методом случайных срезов, которая учитывала кластеризацию участников внутри каждой страны. В контрольной группе многоуровневая модель логистической регрессии также использовалась для проверки взаимодействия средовых и генетических факторов для всех разновидностей внешнего воздействия. Для выявления этих взаимодействий в период еще до начала сбора данных (Съезд Консорциума EUGEI, 14 декабря 2013 года) были выбраны аддитивные, а не мультипликативные модели, поскольку они более полно отражают внутренние связи на биологическом уровне⁴⁵ и направляют процесс принятия решений в здравоохранении в рамках концепции достаточной причины^{46,47}.

Для выявления сопряженных эффектов внешних воздействий и генетического риска мы ввели в многоуровневую модель логистической регрессии в качестве независимых переменных четыре состояния, обусловленных сочетанием определенного вида воздействия и PRS-SCZ (три из них – фиктивные переменные, в которых генетический риск отсутствовал, для сравнения), а в качестве зависимых – характеристики клинической картины.

Отклонение от аддитивности проверяли с использованием коэффициента контрастности взаимодействия; другое название этого показателя – относительный избыточный риск вследствие взаимодействия (RERI). RERI – стандартный показатель взаимодействия на аддитивной шкале для исследований по типу случай-контроль⁴⁸. Он рассчитывается по формуле (ОШ_{exposure&PRS-SCZ75} – ОШ_{exposure} – ОШ_{PRS-SCZ75} + 1)⁴⁹. RERI выше нуля расценивается как положительное отклонение от аддитивности и считается значимым, если 95% ДИ отличается от нуля. Для каждой модели RERI рассчитывался дельта-методом на основе полученных в них ОШ.

Таблица 4. Эффект взаимодействия средовых и генетических факторов на характеристику клинического случая в исследуемой и контрольной группе.

	PRS-SCZ ₇₅ =0		PRS-SCZ ₇₅ =1		RERI (95% ДИ)
	Исследуемая группа/контрольная	Отношение шансов (95% ДИ)	Исследуемая группа/контрольная	Отношение шансов (95% ДИ)	
Регулярное употребление каннабиса=0	556/1042	1,0	468/324	2,84 (2,36-3,40) p<0,001	5,60 (0,88-10,33) p=0,020
Регулярное употребление каннабиса=1	296/102	4,10 (3,13-5,36) p<0,001	221/30	11,54 (7,60-17,51) p<0,001	
Травля=0	454/842	1,0	392/259	2,84 (2,31-3,47) p<0,001	2,76 (0,29-5,23) p=0,028
Травля=1	296/163	2,97 (2,34-3,76) p<0,001	236/52	7,56 (5,41-10,56) p<0,001	
Эмоциональное насилие=0	464/939	1,0	325/291	2,39 (1,95-2,94) p<0,001	5,52 (2,29-8,75) p<0,001
Эмоциональное насилие=1	273/166	3,26 (2,58-4,12) p<0,001	253/55	10,17 (7,33-14,10) p<0,001	
Физическое насилие=0	632/1049	1,0	483/313	2,71 (2,25-3,26) p<0,001	1,64 (-1,07 до 4,34) p<0,235
Физическое насилие=1	107/65	2,97 (2,11-4,17) p<0,001	105/37	6,31 (4,19-9,52) p<0,001	
Сексуальное насилие=0	536/993	1,0	424/316	2,68 (2,21-3,25) p<0,001	7,61 (2,05-13,17) p<0,007
Сексуальное насилие=1	208/114	3,89 (2,99-5,08) p<0,001	164/30	13,19 (8,60-20,22) p<0,001	
Эмоциональная депривация=0	273/610	1,0	192/179	2,64 (2,03-3,44) p<0,001	2,46 (0,98-3,94) p<0,001
Эмоциональная депривация=1	464/495	2,58 (2,10-3,17) p<0,001	386/169	6,69 (5,20-8,59) p<0,001	
Физическая депривация=0	438/804	1,0	327/235	2,81 (2,26-3,50) p<0,001	1,51 (0,00-3,03) p<0,051
Физическая депривация=1	308/306	2,42 (1,95-3,01) p<0,001	253/113	5,75 (4,36-7,58) p<0,001	
Рождение в зимнее время года=0	562/733	1,0	476/218	3,11 (2,53-3,82) p<0,001	-0,55 (-1,36 до 0,27) p<0,186
Рождение в зимнее время года=1	333/414	1,16 (0,96-1,41) p<0,001	266/145	2,72 (2,14-3,48) p<0,001	
Нарушение слуха=0	767/1098	1,0	665/339	2,97 (2,51-3,52) p<0,001	1,04 (-2,65 до 4,74) p<0,579
Нарушение слуха=1	107/50	3,11 (2,16-4,48) p<0,001	58/16	6,13 (3,43-10,95) p<0,001	

PRS-SCZ₇₅ – полигенный уровень риска шизофрении, пороговое значение в 75%; RERI – относительный избыточный риск вследствие взаимодействия.
Данные скорректированы по полу, возрасту и десяти основным компонентам.

Для определения чувствительности использовался альтернативный пошаговый перцентильный метод⁵⁰ (N=1000 шагов) – с его помощью определяли 95% ДИ для RERI. Все модели приводили к равновесному распределению по предсуществующим ковариатам (пол и возраст), в то время как модели, включающие PRS-SCZ₇₅, дополнительно корректировались по показателям родства с использованием первых десяти основных компонентов, в соответствии с общими рекомендациями. Согласно приложению к Руководству по усовершенствованию отчетов по наблюдательным исследованиям в эпидемиологии (STROBE)⁴⁸, отчет об анализе взаимодействий строился на единственной категории отношения, включающей независимые и сопряженные эффекты PRS-SCZ₇₅, а также все обозначенные эффекты совместно с PRS-SCZ₇₅.

Все процедуры анализа проводились также для данных, полученных методом статистического предсказания, учитывая, что при оценке внешних воздействий непосредственное наблюдение не проводилось. Исходя из предположения о случайном распределении отсутствующих данных, мы применяли цепную равновесную модель множественных предсказаний⁵¹ с 20 предсказанными вариантами в пределах ранее определенных значений (относительная эффективность варьировалась между 97 и 99%). предска-

занные данные не отличались от выявленных в изначальной выборке. Дальнейшие процедуры анализа выполнялись на основе предсказанных данных, полученные оценки объединялись по правилам Рубина⁵².

С целью оценить устойчивость обнаруженных закономерностей к ошибкам (robustness) проводился анализ чувствительности пороговых значений бинарного генетического риска с использованием порога в 25 и 50% контрольной группы. Номинальная значимость порога составила p=0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные по полу, возрасту и подверженности неблагоприятным воздействиям представлены в таблице 1.

Для всех видов воздействия, кроме рождения зимой, были обнаружены ассоциации с характеристиками клинической картины, в том числе после коррекции по полу и возрасту. В таблице 2 представлены скорректированные и нескорректированные ОШ для PRS-SCZ₇₅ и каждой разновидности внешних воздействий, ассоциированной с характеристиками клинической картины.

Данных за корреляцию между средовыми и генетическими воздействиями не было обнаружено ни в одном сочета-

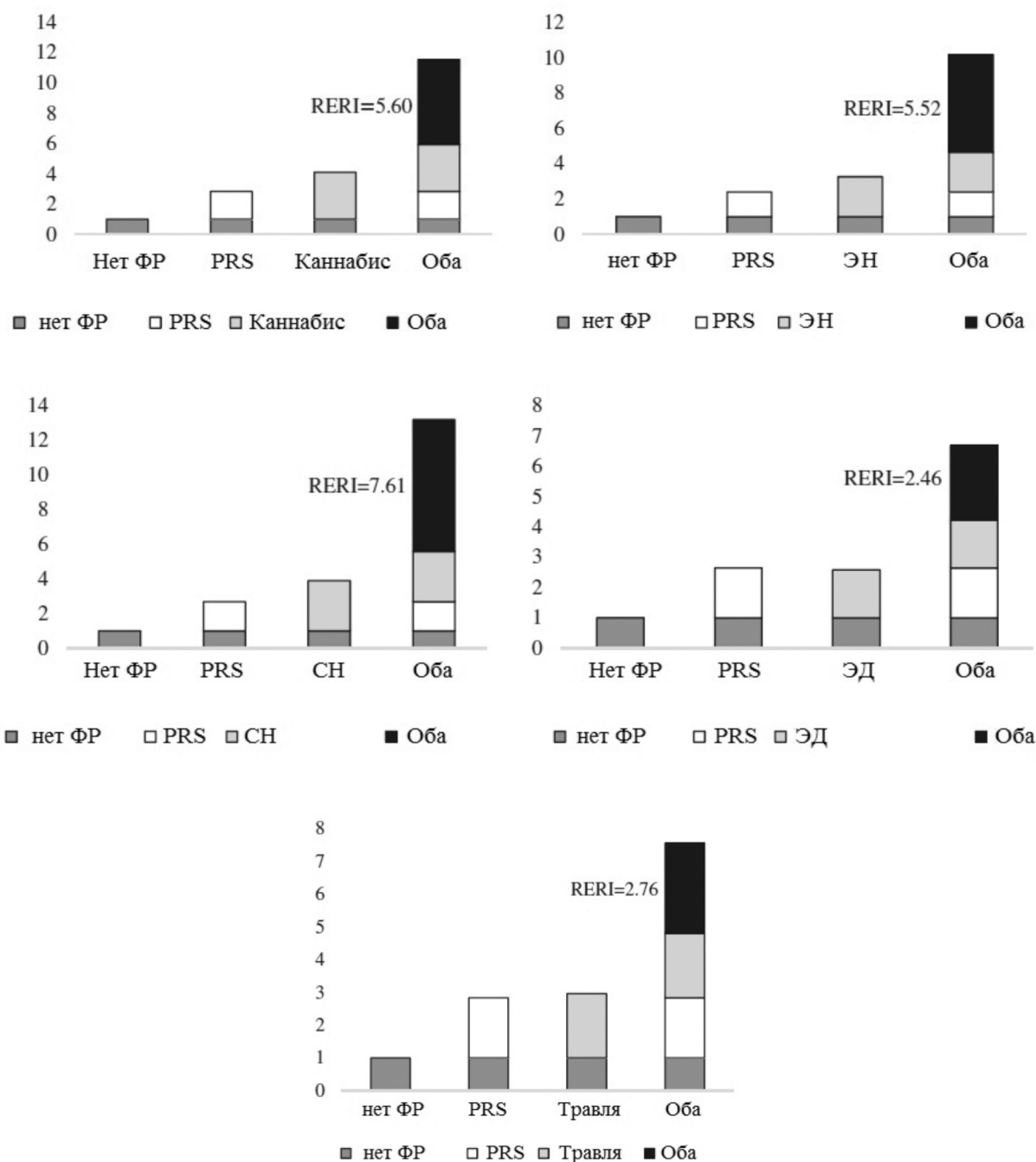


Рисунок 1. Аддитивные эффекты регулярного употребления каннабиса, эмоционального и сексуального насилия, эмоциональной депривации и травли в ассоциации с полигенным риском развития шизофрении, при пороговом значении 75% (PRS), для исследуемой и контрольной групп, скорректированные по возрасту, полу и десяти основным компонентам. ЭН – эмоциональное насилие, СН – сексуальное насилие, ЭД – эмоциональная депривация, RERI – относительный избыточный риск вследствие взаимодействия.

нии, кроме физического насилия, поскольку PRS-SCZ₇₅ не был выражено и значимо ассоциирован с подверженностью остальным видам воздействия в контрольной группе (таблица 3). Напротив, физическое насилие было ассоциировано с PRS-SCZ₇₅ (скорректированное ОШ=1,84; 95% ДИ: 1,19-2,84; p=0,006).

В таблице 4 отражен совместный эффект PRS-SCZ₇₅ и внешнего фактора на характеристику клинического случая. Получены данные за взаимодополняющее действие в формировании заболевания между PRS-SCZ₇₅ и регулярным употреблением каннабиса (RERI=5,60; 95% ДИ: 0,88-10,33; p=0,020), травлей в детском возрасте (RERI=2,76; 95% ДИ:

0,29-5,23; p=0,028), эмоциональным насилием (RERI=5,52; 95% ДИ: 2,29-8,75; p<0,001), сексуальным насилием (RERI=7,61; 95% ДИ: 2,05-13,17; p=0,007) и эмоциональной депривацией (RERI=2,46; 95% ДИ: 0,98-3,94; p=0,001) соответственно. На рисунке 1 показаны значимые эффекты взаимодействия на шкале аддитивности. Значимых взаимодействующих эффектов между PRS-SCZ₇₅ и физическим насилием, депривацией физических потребностей и рождением в зимнее время года не было обнаружено.

Анализ с использованием альтернативного пошагового перцентильного метода дал схожие результаты (данные не приводятся в статье). Анализ чувствительности, где изна-

Таблица 5. Аддитивное взаимодействие эффектов PRS-SCZ и факторов среды в исследуемой и контрольной группах, результаты, полученные на статистически предсказанных данных

	Основные эффекты		Взаимодействие	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	RERI (95% ДИ)	p
Регулярное употребление каннабиса	3,94 (3,15-4,93)	<0,001	5,18 (0,62-9,74)	0,026
Травля	2,88 (2,36-3,51)	<0,001	2,88 (0,63-5,13)	0,012
Эмоциональное насилие	3,49 (2,88-4,24)	<0,001	5,11 (2,10-8,13)	0,001
Физическое насилие	2,65 (2,06-3,40)	<0,001	1,40 (–1,10 до 3,90)	0,272
Сексуальное насилие	3,74 (3,00-4,66)	<0,001	6,84 (1,77-11,92)	0,008
Эмоциональная депривация	2,51 (2,14-2,95)	<0,001	2,37 (0,90-3,84)	0,002
Физическая депривация	2,14 (1,79-2,57)	<0,001	1,42 (–0,05 до 2,88)	0,058
Рождение в зимнее время года	1,06 (0,91-1,23)	0,485	–0,53 (–1,36 до 0,30)	0,209
Нарушение слуха	2,68 (1,97-3,66)	<0,001	1,24 (–2,51 до 5,00)	0,516

чально установленное пороговое значение PRS-SCZ₇₅ в качестве показателя генетического риска заменялось на другие значения PRS-SCZ (25 и 50%) подтвердил, что дополняющее взаимодействие существовало между уровнем PRS-SCZ и регулярным употреблением каннабиса, травлей в детском возрасте, эмоциональным и сексуальным насилием, эмоциональной депривацией (данные не приводятся в статье). Схожие результаты получены в анализе с использованием статистически предсказанных данных (таблица 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании, посвященном независимым и сопряженным эффектам средовых воздействий и генетической предрасположенности к заболеваниям шизофренического спектра, были получены данные в пользу позитивных дополняющих взаимодействий генетической предрасположенности с такими факторами, как регулярное употребление каннабиса и подверженность неблагоприятным воздействиям в детстве (сексуальное и эмоциональное насилие, эмоциональная депривация и травля в коллективе).

При современном уровне науки в данной работе нам впервые удалось показать, что чувствительность к неблагоприятным воздействиям в детском возрасте и такому фактору, как употребление каннабиса, модулируется уровнем генетического риска шизофрении (PRS-SCZ₇₅). Иными словами, положительный и взаимодополняющий характер взаимодействия между генетическими и средовыми факторами позволяет говорить об их синергии, то есть эффект, производимый сочетанием генетической предрасположенности и средовых воздействий, больше, чем простая сумма их эффектов по отдельности.

Как было показано и в предшествующих работах, по PRS-SCZ₇₅ исследуемая группа значимо отличается от контрольной, и все средовые факторы демонстрировали ассоциацию с характеристикой клинического случая. Однако взаимное усиление эффектов не было показано при взаимодействии PRS-SCZ₇₅ с такими факторами, как физическое насилие и депривация физических потребностей, нарушение слуха и рождение в зимнее время года.

Доля вариаций, которые объясняет PRS-SCZ₇₅ в нашей выборке, была сравнима с результатами прошлых исследований⁵³ и последними данными Консорциума по психиатрической геномике⁷. В данном исследовании мы строго придерживались ранее введенных определений внешнего воздействия, чтобы повысить воспроизводимость и создать возможность для сравнения результатов. В соответствии с ранее полученными результатами в нашей работе одномерный анализ показал, что степень ассоциации

внешних воздействий с характеристикой клинического случая варьировалась, но в целом не отличалась от результатов метаанализа^{12,13}.

Пользуясь преимуществами непосредственного молекулярного подхода к определению генетического риска, мы предоставили очередные доводы в пользу гипотезы о взаимодействии средовых и генетических факторов в формировании расстройств шизофренического спектра – ранее это предположение основывалось лишь на непрямых оценках генетической предрасположенности по данным семейных исследований (близнецов, родственников и т.п.)⁵⁴. Выявленные закономерности подтвердились в исследовании с помощью регрессионных моделей (с использованием разных пороговых значений генетического риска, где PRS-SCZ составлял 25 и 50%), а также при анализе данных, полученных методами статистического предсказания.

ДИ 95% и RERI более двух в случае эмоционального и сексуального насилия предполагают «механистическое» взаимодействие²⁹, т.е. касались случаев, когда расстройство развивалось только при сочетании генетической предрасположенности и внешнего воздействия, но при наличии только одного из этих факторов шизофрения не развивалась.

Работы, связанные с расчетом PRS, в последнее время поддерживаются в области исследований по взаимодействию генетических и средовых факторов. Ранее уже исследовался вопрос о возможной взаимосвязи между генетическими полиморфизмами, играющими роль в биологических механизмах психоза, с употреблением каннабиса и подверженностью неблагоприятным воздействиям в детском возрасте. Хотя были определены SNP (в разных генах), обладающие потенциалом для дальнейшего изучения (например, AKT1, COMT, BDNF), в разных выборках⁵⁵ эти находки оказались несостоятельными и отошли на второй план с появлением подходов, охватывающих геном в целом.

На сегодняшний день лишь небольшое количество исследований затрагивают вопрос взаимодействия средовых и генетических факторов в формировании расстройств психотического спектра и используют показатель PRS-SCZ. Пилотное исследование, которое включало 80 пациентов с первым психотическим эпизодом и 110 участников контрольной группы и ставило задачу изучить, опосредует ли PRS-SCZ связь между психозом и подверженностью неблагоприятным воздействиям в детском возрасте, обладало недостаточной мощностью для выявления названных взаимодействий⁵⁶. В недавнем исследовании на выборке близнецов из общей популяции мы обнаружили данные за положительное взаимодействие между PRS-SCZ и подверженностью неблагоприятным воздействиям, что сказывалось на особенностях эмоциональной регуляции и склон-

ности к психотическим расстройствам⁵⁸. Кроме того, выполнено мультимодальное исследование, которое объединило результаты генетических анализов и методов нейровизуализации – оно продемонстрировало, что на ассоциацию между PRS-SCZ и созреванием коры у молодых представителей мужского пола влиял опыт употребления каннабиса в раннем возрасте⁵⁹. Подводя итог, можно сказать, что с использованием данных GWA в области исследования взаимодействия генетических и средовых факторов постепенно повышается воспроизводимость результатов, однако пока она не демонстрирует фактов, которые позволили бы сделать практически значимые выводы.

В эпоху GWA наши результаты могут быть полезны в дальнейшем изучении взаимодействия средовых и генетических факторов в нескольких аспектах. Во-первых, они могут задать направление для дальнейших исследований с предварительной регистрацией данных, которые ставили бы задачу подтвердить уже имеющиеся результаты. Во-вторых, они могли бы стимулировать перспективную линию исследований взаимодействия генетических и средовых факторов в контексте биологической теории, с использованием, например, данных о путях реализации генетической информации вместо аккумуляции данных о генах, составляющих уровень риска фенотипического проявления болезни. Эти исследования раскрыли бы гипотезу о частных биологических механизмах, в которые могут вмешиваться внешние факторы (например, механизм гипоксии-ишемии × осложненные роды и подверженность влиянию неблагоприятных факторов в детском возрасте × гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось)^{60,61}, а также общих патофизиологических путей, как, например, воспалительный, активность которого может регулировать одновременно множество внешних воздействий⁶².

Однако у последнего подхода есть и недостатки: уровни риска на основе биологических механизмов могут оказаться не таким мощным инструментом, как совокупный полигенный уровень риска определенного фенотипа, а возможности построения «гипотетических» путей практически ничем не ограничиваются. Поэтому набор генов, на котором будет основан поиск механизмов, должен быть определен предварительно и зафиксирован в центральном репозитории с целью избежать неконтролируемого дополнения данных. В идеале следовало бы также создать фиксированный список протоколов для анализа внешних воздействий и их биологических механизмов (как, например, регулярное употребление каннабиса и эндоканнабиноидный путь), а если это невозможно, следует продолжить независимый анализ данных.

В нашем исследовании сбор данных проводился специально обученными психиатрами, психологами и научными ассистентами и был направлен именно на выявление роли средовых и генетических факторов в генезе шизофрении. В дальнейшем, поскольку выборка отличалась высоким культурным и географическим разнообразием, у нас была возможность проследить различные вариации внешних факторов и с большей точностью выявить эффекты взаимодействия⁶³.

Однако следует упомянуть о некоторых ограничениях данного исследования. Во-первых, кросс-секционный дизайн позволяет выявить лишь временные ассоциации, но не причинно-следственные связи. Тем не менее, кросс-секционные исследования остаются необходимым первым звеном в работе по выявлению факторов риска и создают условия для последующих лонгитудинальных исследований, которые отразили бы взаимодействие генетических и средовых факторов в развитии. Во-вторых, учитывая размер выборки и поисковый характер работы, мы сконцентрировались на основных и сопряженных эффектах ранее выдвинутых средовых факторов и PRS-SCZ. Однако

самые современные статистические модели не могут в полной мере охватить сложные отношения, которые существуют в реальности, включая динамические взаимодействия, ассоциации, связанные и не связанные с причинной обусловленностью в рамках экспозома (тесно взаимосвязанных внешних факторов, эффект которых может варьироваться в зависимости от момента воздействия, его продолжительности, массивности и количества повторений)^{16,64}, генома (его избыточности, феноменов эпистаза и плейотропии)⁶⁵ и фенома (разнообразие синдромов, вовлекающее одновременно множество дименсий)⁶⁶. В-третьих, в данном исследовании мы прибегли к квази-систематической практике избирательно изучать один вид воздействия в одном исследовании. Таким образом мы хотели отразить целостную картину взаимодействий между генетическими и средовыми факторами в имеющейся выборке. Однако многие факторы в нашем исследовании не рассматривались (например, осложнения беременности и родов).

В заключение можно сказать, что, используя молекулярно-генетические подходы к оценке риска, мы получили еще одно подтверждение роли взаимодействия генетических и средовых факторов в генезе шизофрении. Приведенные результаты требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях с предварительным сбором данных.

Дополнение

Исследователи GROUP в проекте EUGEI: Behrooz Z. Alizadeh, Therese van Amelsvoort, Nico J. van Beveren, Richard Bruggeman, Wiepke Cahn, Lieuwe de Haan, Philippe Delespaul, Jurjen J. Luykx, Inez Myin-Germeys, Ruud van Winkel and Jim van Os.

Благодарности

Проект EUGEI поддержан грантом HEALTH-F2-2010-241909 в рамках Седьмой Европейской Программы по Поддержке Общественного Здоровья. Авторы благодарят всех пациентов и их родственников за участие в проекте. Также авторы выражают благодарность всем специалистам, участвовавшим в исследовании, в частности, J. van Baaren, E. Veermans, G. Driessen, T. Driesen, E. van't Hag and J. de Nijs. Все образцы ДНК из Турции были предоставлены Ankara University Brain Research Center Biobank, что обеспечил проект Ankara University Scientific Research Projects Coordination Unit (номер проекта 10A6055003, 2010). Деятельность B.P.F. Rutten финансировалась премией VIDI no. 91718336 от the Netherlands Scientific Organization. S. Guloksuz, L.-K. Pries, B.P.F. Rutten и J. van Os внесли равный вклад в данную работу.

Библиография

1. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:19-28.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
3. McGuffin P, Farmer AE, Gottesman II et al. Twin concordance for operationally defined schizophrenia: confirmation of familiarity and heritability. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:541-5.
4. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:162-8.
5. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biol Psychiatry* 2018;83:492-8.
6. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM et al. Psychiatric genomics: an update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2017;175:15-27.
7. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
8. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet* 2018;50:381-9.

9. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Int J Ment Health* 1972;1:107-15.
10. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene- environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
11. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203.
12. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49- 66.
13. Belbasis L, Kohler C, Stefanis N et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:88-97.
14. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2011;168:1041-9.
15. Wray NR, Lee SH, Mehta D et al. Research review: polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:1068-87.
16. Guloksuz S, Rutten BP, Pries L-K et al. The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: a data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments. *Schizophr Bull* 2018;44:1175-9.
17. EUGEI, van Os J, Rutten BP et al. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large scale investigations. *Schizophr Bull* 2014;40:729-36.
18. Korver N, Quee PJ, Boos HB et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), a multi site longitudinal cohort study focused on gene environment interaction: objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:205-21.
19. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:764-70.
20. Wing JK, Babor T, Brugha T et al. SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:589-93.
21. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:615-23.
22. Vassos E, Di Forti M, Coleman J et al. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2017;81:470-7.
23. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169-90.
24. Sar V, Akyuz G, Kundakci T et al. Childhood trauma, dissociation, and psychiatric comorbidity in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:2271-6.
25. Hernandez A, Gallardo-Pujol D, Pereda N et al. Initial validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: factor structure, reliability and association with parenting. *J Interpers Viol* 2013;28:1498-518.
26. Thombs BD, Bernstein DP, Lobbestael J et al. A validation study of the Dutch Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: factor structure, reliability, and known-groups validity. *Child Abuse Negl* 2009;33: 518-23.
27. Kraan TC, Velthorst E, Themmen M et al. Child maltreatment and clinical outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis in the EUGEI high risk study. *Schizophr Bull* 2017;44:584-92.
28. Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS et al. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology* 2006;39:175-8.
29. Robins LN, Wing J, Wittchen HU et al. The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
30. Van Winkel R, Van Beveren NJ, Simons C et al. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2529-37.
31. Pries L-K, Guloksuz S, ten Have M et al. Evidence that environmental and familial risks for psychosis additively impact a multidimensional subthreshold psychosis syndrome. *Schizophr Bull* 2018;44:710-9.
32. Radhakrishnan R, Guloksuz S, ten Have M et al. Interaction between environmental and familial affective risk impacts psychosis admixture in states of affective dysregulation. *Psychol Med* (in press).
33. 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.
34. Schafer M, Korn S, Smith PK et al. Lonely in the crowd: recollections of bullying. *Br J Dev Psychol* 2004;22:379-94.
35. Hunter SC, Mora-Merchan J, Ortega R. The long-term effects of coping strategy use in victims of bullying. *Spanish J Psychol* 2004;7:3-12.
36. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-75.
37. Das S, Forer L, Schonherr S et al. Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet* 2016;48:1284-7.
38. Loh PR, Danecek P, Palamara PF et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nat Genet* 2016;48:1443-8.
39. Price AL, Weale ME, Patterson N et al. Long-range LD can confound genome scans in admixed populations. *Am J Hum Genet* 2008;83:1325.
40. Allardyce J, Leonenko G, Hamshere M et al. Association between schizophrenia-related polygenic liability and the occurrence and level of mood-incongruent psychotic symptoms in bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2018;75:28-35.
41. Escott-Price V, Smith DJ, Kendall K et al. Polygenic risk for schizophrenia and season of birth within the UK Biobank cohort. *Psychol Med* (in press).
42. Sorensen HJ, Debois J-C, Agerbo E et al. Polygenic risk scores, school achievement, and risk for schizophrenia: a Danish population-based study. *Biol Psychiatry* 2018;84:684-91.
43. van Os J, van der Steen Y, Islam MA et al. Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychol Med* 2017;47: 2421-37.
44. StataCorp. STATA Statistical Software: Release 15. Texas: College Station, 2017.
45. Rothman KJ. The estimation of synergy or antagonism. *Am J Epidemiol* 1976;103:506-11.
46. Kendler KS, Gardner CO. Interpretation of interactions: guide for the perplexed. *Br J Psychiatry* 2010;197:170-1.
47. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980;112:467-70.
48. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 2012;41:514-20.
49. VanderWeele TJ, Knol MJ. A tutorial on interaction. *Epidemiol Methods* 2014;3:33-72.
50. Richardson DB, Kaufman JS. Estimation of the relative excess risk due to interaction and associated confidence bounds. *Am J Epidemiol* 2009;169:756-60.
51. Royston P, White IR. Multiple imputation by chained equations (MICE): implementation in Stata. *J Stat Softw* 2011;45:1-20.
52. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys, Vol. 81. Chichester: Wiley, 2004.
53. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ et al. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2018;197:2-8.
54. Van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066-82.
55. Modinos G, Iyegbe C, Prata D et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;150:356-65.
56. Trotta A, Iyegbe C, Di Forti M et al. Interplay between schizophrenia polygenic risk score and childhood adversity in first-presentation psychotic disorder: a pilot study. *PLoS One* 2016;11:e0163319.
57. Ursini G, Punzi G, Chen Q et al. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat Med* 2018;24:792-801.
58. Pries LK, Klingenberg B, Menne-Lothmann C et al. Interaction between polygenic liability for schizophrenia and childhood adversity influences daily-life emotional dysregulation and subtle psychosis expression. Submitted for publication.
59. French L, Gray C, Leonard G et al. Early cannabis use, polygenic risk score for schizophrenia and brain maturation in adolescence. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1002-11.
60. Schmidt-Kastner R, Van Os J, Esquivel G et al. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol Psychiatry* 2012;17:1194-205.

61. Binder EB. Understanding gene x early adversity interactions: possibilities for insight in the biology of psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:183-5.
62. Radhakrishnan R, Kaser M, Guloksuz S. The link between the immune system, environment, and psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:693-7.
63. Ritz BR, Chatterjee N, Garcia-Closas M et al. Lessons learned from past gene-environment interaction successes. *Am J Epidemiol* 2017;186:778-86.
64. Guloksuz S, van Os J, Rutten BP. The exposome paradigm and the complexities of environmental research in psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018;75:985-6.
65. Pingault J-B, O'Reilly PF, Schoeler T et al. Using genetic data to strengthen causal inference in observational research. *Nat Rev Genet* 2018;19:566-80.
66. Guloksuz S, Van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-44.

DOI: 10.1002/wps.20629

Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией в лечении депрессии: результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов

Lynn Boschloo^{1,2}, Ella Bekhuis², Erica S. Weitz¹, Mirjam Reijnders¹, Robert J. DeRubeis³, Sona Dimidjian⁴, David L. Dunner⁵, Boadie W. Dunlop⁶, Ulrich Hegerl⁷, Steven D. Hollon⁸, Robin B. Jarrett⁹, Sidney H. Kennedy¹⁰, Jeanne Miranda¹¹, David C. Mohr¹², Anne D. Simons¹³, Gordon Parker¹⁴, Frank Petrak¹⁵, Stephan Herpertz¹⁵, Lena C. Quilty^{10,16}, A. John Rush¹⁷⁻¹⁹, Zindel V. Segal²⁰, Jeffrey R. Vittengl²¹, Robert A. Schoevers², Pim Cuijpers¹

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

²Department of Psychiatry and Interdisciplinary Center Psychopathology and Emotion Regulation (ICPE), University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands;

³Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

⁴Department of Psychology and Neuroscience, University of Colorado, Boulder, CO, USA;

⁵Center for Anxiety and Depression, Mercer Island, Washington, WA, USA;

⁶Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA;

⁷Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany;

⁸Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

⁹Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA;

¹⁰Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada;

¹¹Health Services Research Center, Neuropsychiatric Institute, University of California, Los Angeles, CA, USA;

¹²Center for Behavioral Intervention Technologies, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA;

¹³Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA;

¹⁴School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia;

¹⁵Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, LWL-University Clinic (Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany);

¹⁶Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada;

¹⁷Duke-National University of Singapore Graduate Medical School, Singapore;

¹⁸Department of Psychiatry, Duke Medical School, Durham, NC, USA;

¹⁹Texas Tech University Health Sciences Center, Permian Basin, TX, USA;

²⁰Department of Psychology, University of Toronto Scarborough, Toronto, ON, Canada;

²¹Department of Psychology, Truman State University, Kirksville, MO, USA)

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019;18(2):183–191.

Резюме

Недавний метаанализ индивидуальных данных пациентов показал, что антидепрессанты были несколько более эффективны, чем когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) в снижении общей тяжести депрессии у пациентов с депрессивным расстройством, установленным по критериям DSM. Мы использовали обновленный массив этих данных на основании семнадцати рандомизированных клинических исследований для более подробной оценки сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ с упором на отдельные депрессивные симптомы по Шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D-17). Пять симптомов («сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «соматические симптомы») показали более выраженное улучшение при использовании препаратов в сравнении с КПТ (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16), в то время как для других двенадцати симптомов не было найдено никаких различий. Также сетевая методика оценивания обнаружила, что все эффекты, за исключением связанного со «сниженным настроением», были прямыми и не могли быть объяснены какими-либо другими прямыми или косвенными эффектами лечения. Предварительный анализ показал, что информация о симптом-специфической эффективности могла бы помочь с выявлением тех пациентов, которым на основании оценки их симптомов до начала лечения с большей вероятностью поможет терапия антидепрессантами, чем КПТ (величина эффекта 0,30), в сравнении с теми, у которых оба лечения будут иметь равную эффективность. В целом наш симптомориентированный подход ведет к более тщательной оценке эффективности антидепрессантов в сравнении с КПТ и демонстрирует возможности «персонализированной психиатрии».

Ключевые слова: депрессия, антидепрессанты, когнитивно-поведенческая терапия, депрессивные симптомы, сниженное настроение, чувство вины, суицидальные мысли, психическая тревога, общие соматические симптомы, персонализированная психиатрия.

Проведенные исследования систематически демонстрировали, что как антидепрессанты, так и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) являются эффективными методами лечения острой фазы депрессии¹⁻³. По данным стандартных метаанализов эффективность обоих методов лечения является сравнимой⁴. В то же время последние метаанализы индивидуальных данных пациентов (МИДП, indi-

vidual patient data meta-analysis – IPDMA) показали, что лечение антидепрессантами несколько более эффективно, чем КПТ⁵.

МИДП – сравнительно новый метод в области изучения психического здоровья, преимущество которого в использовании «сырых» данных вместо обобщенных результатов, используемых в стандартных метаанализах⁶. Это ведет к

повышению статистической значимости и предоставляет возможность не только обнаруживать относительно малые эффекты лечения, но и более подробно оценивать его эффективность.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) по сравнительной эффективности антидепрессантов в сравнении с КПТ изначально уделяли основное внимание изменениям общей тяжести депрессии и связанным исходам, таким как частота ответов на лечение и ремиссий. Шкалы для оценки тяжести депрессии часто являются многофакторными⁷⁻¹⁰, и некоторые РКИ показали, что ответы по подшкалам различаются при лечении антидепрессантами или КПТ⁷⁻⁹.

В то же время Fried и соавт. сообщают, что многофакторная структура нескольких наиболее часто используемых шкал оценки депрессии не постоянна во времени и, как следствие, баллы шкал или подшкал могут не подходить для оценки показателей исхода. В связи с этим уместно использовать данные МИДП с его значительной статистической значимостью для более подробной сравнительной оценки эффективности антидепрессантов и КПТ, а именно, их эффекта на отдельные симптомы¹¹⁻¹³.

Дополнительным преимуществом оценки отдельных симптомов является то, что она помогает в разработке гипотезы различных механизмов действия лечения. Наша команда была первой применившей сетевую методику оценки в исследовании эффективности лечения. При этом было установлено то, что дополнительное лечение антидепрессантами в сравнении только с психотерапией напрямую вело к более выраженному улучшению по пяти специфичным симптомам (прямые эффекты лечения). Это в дальнейшем соотносилось с более выраженным улучшением по двум другим симптомам (косвенный эффект лечения)¹³. Дополнительное лечение не имело ни прямого, ни косвенного эффекта на девять других симптомов. Так как сетевая методика оценки может определить сложные паттерны взаимосвязи улучшения симптомов, она имеет большой потенциал в оценке процессов в ходе лечения.

Подробная оценка симптом-специфичной сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ также важна, так как может дать клиницистам более точную информацию о предпочтительном методе лечения для пациентов с депрессией. Это особенно важно в виду различий клинической значимости симптомов. Так, например, эффект от лечения «суицидальных мыслей» может быть более клинически значимым, чем эффект от терапии «снижения веса».

Эти данные также могут быть полезны при выделении пациентов, которые в зависимости от их симптоматики до начала лечения получают наибольшую пользу от одного вида терапии в сравнении с другим. Другими словами, пациенты, изначально страдающие от симптомов, на которые воздействует одно лечение, вероятней всего получат большую пользу именно от этого лечения, чем пациент, изначально страдающий другими симптомами. Акцент на отдельные симптомы в связи с этим может быть важным шагом к «персонализированной психиатрии».

Насколько нам известно, это первый МИДП, который сфокусирован на отдельных симптомах с более подробной оценкой сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ в лечении депрессии. Следующим шагом в нашей работе было использование сетевой методики оценки для определения, являлись ли обнаруженные эффекты прямыми или косвенными. В-третьих, мы хотели исследовать, могла бы информация о симптом-специфических эффектах антидепрессантов в сравнении с КПТ помочь определить пациентов, которым на основании их симптоматики до начала лечения с большей вероятностью поможет один вид терапии по сравнению с другим.

МЕТОДЫ

Выборка

Нашей начальной точкой служил последний МИДП, включающий данные отдельных пациентов, которые участвовали в РКИ, напрямую сравнивающих лечение антидепрессантами и КПТ⁵. Включены были только исследования, включавшие амбулаторных пациентов с первичным диагнозом депрессивного эпизода по DSM-II, DSM-III или DSM-IV (рекуррентное депрессивное расстройство или дистимия) в соответствии со стандартизированным диагностическим опросом. Также требовалось, чтобы КПТ проводилась с применением руководства и использовала когнитивную реструктуризацию как основной компонент лечения. Исключались исследования с упором на пациентов в ремиссии или включавшие пациентов младше 18 лет. Исследования пациентов с коморбидным соматическим заболеванием не исключались. Также не применялись ограничения по языку.

Для МИДП были отобраны двадцать четыре исследования. Авторы получали по электронной почте приглашения предоставить оригинальные данные их исследований. Если авторы не отвечали на запрос спустя месяц, высылалось письмо с напоминанием и предпринимались дополнительные меры для контакта с автором. Авторы четырех исследований оказались недоступны, а авторы других четырех исследований не имели больше доступа к данным. Из оставшихся шестнадцати исследований четырнадцать¹⁴⁻²⁷ использовали Шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D) для оценки депрессивных симптомов и были включены в текущий анализ (1472 пациента). Три исследования²⁸⁻³⁰ были добавлены в рамках обновления базы данных (384 пациента).

Из 1856 включенных пациентов 843 (45,4%) были распределены случайным образом в группу КПТ и 1013 (54,6%) в группу лечения антидепрессантами (несколько исследований имели условия удвоенной терапии). В общей сложности 1513 (81,5%) пациентов имели полные данные по всем отдельным симптомам депрессии до начала терапии без различий между выборками с лечением антидепрессантами и КПТ (82,0% по сравнению с 80,9%, $p=0,53$). Из выборки пациентов с полными данными до начала лечения 1070 (70,7%) также имели полные данные по всем отдельным показателям после терапии. Они составили выборку нашего анализа. Неполные данные после терапии несколько чаще были представлены в группе лечения антидепрессантами по сравнению с группой КПТ (31,4 и 26,7% соответственно, $p=0,04$).

Оценка депрессивной симптоматики

Отдельные депрессивные симптомы оценивались по пунктам шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)³¹ из 17 вопросов как до, так и после лечения (т.е. 8-20 недель с момента оценки до начала терапии). HAM-D включает 17 вопросов, которые оцениваются от 0 до 4 баллов (вопросы 1-3, 7-11, 15-16) или от 0 до 2 баллов (вопросы 4-6, 12-14, 17). Мы выбрали HAM-D для оценки отдельных симптомов депрессии, так как это наиболее часто используемый инструмент в исследованиях сравнительной эффективности антидепрессантов и КПТ. Общая тяжесть депрессии оценивалась по сумме всех пунктов HAM-D.

Статистический анализ

Весь несетевой анализ был выполнен с помощью SPSS (версия 24). Сначала исходные характеристики сравнили между пациентами из группы лечения антидепрессантами

и группы КПП с использованием χ^2 -статистики для категориальных переменных (например, пола и условий набора). Для постоянных переменных (возраст, время оценки после лечения, общая тяжесть депрессии и баллы отдельных симптомов депрессии) применялся Т-тест для независимых выборок. Далее выполнялся парный Т-тест для сравнения баллов симптомов после лечения по отдельности для групп с антидепрессантами и КПП. Т-тесты независимых выборок выполнялись для определения изменений баллов отдельных симптомов при сравнении двух вариантов лечения.

В качестве чувствительного анализа мы повторили вышеперечисленные тесты в базе данных (N=1513), где изменения баллов симптомов после лечения при их отсутствии были заполнены с использованием множественной подстановки баллов исходных симптомов и социодемографических данных в качестве предикторов.

Следующим шагом использовано статистическое программное обеспечение R (версия 3.3.3) для оценки сети, включавшей варианты лечения (препараты и КПП) и изменения в отдельных депрессивных симптомах. Так как данный подход совмещает дихотомические переменные (вариант лечения) и постоянные переменные (изменение баллов), сеть была оценена с помощью пакета *mgm*³² с использованием смешанной графической модели. Данный пакет в свою очередь использует пакет *glmnet*³³ для замещения забракованных обобщенных линейных моделей при выполнении выбора ближайших переменных³⁴. Пакет *qgraph* использовался для визуализации сети.

В этой сети прямые связи между методом лечения и изменением в определенном симптоме обозначаются прямым симптом-специфическим эффектом, который не зависит от симптом-специфических эффектов для других симптомов. Если метод лечения связан с определенным симптомом одним или большим количеством изменений других симптомов, то это можно определить как косвенный симптом-специфический эффект.

В качестве анализа чувствительности мы изучили сети, включая изменения в отдельных симптомах при лечении антидепрессантами и КПП. Использовалось сравнительное испытание комплексных сетей³⁶ для тестирования различия сетей.

Наконец, мы исследовали, возможно ли определить пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от одного варианта лечения в сравнении с другим. Мы ожидали, что пациенты, изначально страдающие симптомами, на которые действует одно лечение, получили бы больше пользы, чем пациенты, изначально страдающие другими симптомами. Для проверки этого были подсчитаны два специфических измерения тяжести депрессии, основанные на простой сумме баллов тех симптомов до лечения, на которые: а) одно лечение значительно повлияло по сравнению с другим лечением; и б) одно лечение наименьшим образом повлияло по сравнению с другим лечением. Мы ожидали, что эффект выбора лечения на общую тяжесть депрессии будет выше у пациентов с большими баллами при первом специальном измерении тяжести, но не у пациентов при втором специальном измерении тяжести.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели

Из 1070 включенных пациентов 500 проходили КПП и 570 получали антидепрессанты. Пациенты в двух группах не отличались по каким-либо социодемографическим и изучаемым характеристикам, за исключением учреждений по набору. Кроме того, не было обнаружено никаких значи-

тельных различий по изначальной тяжести депрессии или какого-либо из ее отдельных симптомов (таблица 1).

Симптом-специфическая сравнительная эффективность антидепрессантов в сравнении с КПП

Хотя общая тяжесть депрессии значительно уменьшалась при обоих вариантах терапии (в обоих случаях – $p < 0,001$), это улучшение было незначительным, но значительно больше для лечения антидепрессантами в сравнении с КПП (величина эффекта по Коуэну $d = 0,15$) (таблица 2). Все отдельные симптомы также показали значительное улучшение при обоих вариантах лечения (все значения $p \leq 0,01$ для КПП и – $\leq 0,04$ для антидепрессантов). Однако значимые различия в группах были обнаружены только для симптомов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы». Эти симптомы показали лучшую положительную динамику при лечении антидепрессантами, чем при КПП, хотя показатели величины эффекта были малы (величина эффекта по Коуэну d в диапазоне от 0,13 до 0,16). Никаких значимых различий в зависимости от варианта лечения не было обнаружено для других двенадцати симптомов.

Результаты сенситивного анализа, основанные на введенных данных, были одинаковыми – значения p несколько отличались, но положительная динамика была сопоставима.

Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения антидепрессантами в сравнении с КПП

Для получения более подробной информации о прямых и косвенных симптом-специфических эффектах антидепрессантов в сравнении с КПП, сеть была оценена с учетом выбора варианта лечения и изменений в отдельных симптомах (рисунок 1). Ранее определенные симптом-специфические эффекты на «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическую тревогу» и «общие соматические симптомы» были хотя бы частично прямыми. Это означает, что большие выраженные улучшения при лечении антидепрессантами по сравнению с КПП не могут быть объяснены какими-либо другими прямыми или косвенными симптом-специфическими эффектами.

Ранее определенный симптом-специфический эффект на «сниженное настроение» являлся полностью опосредованным. Это дает основания полагать, что положительная динамика четырех симптомов, на которые напрямую воздействовали антидепрессанты в сравнении с КПП, вела, как напрямую, так и косвенно, к более выраженному улучшению «сниженного настроения».

Сенситивный анализ показал, что две сети, включавшие изменения во всех семнадцати отдельных симптомах, не различались при лечении антидепрессантами или КПП ($p = 0,77$ для глобальной связности и все значения p с поправкой Холма-Бонферрони $\geq 0,95$ для индивидуальных связей).

Определение пациентов, которые получают больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПП

Наконец, мы исследовали, возможно ли выделить по симптоматике до начала лечения пациентов, которые получили бы больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПП. Специальный показатель тяжести депрессии до лечения был рассчитан на основании пяти симптомов, которые в более значительной степени были затронуты при лечении антидепрессантами по сравнению с КПП. Как

Таблица 1. Характеристики выборки			
	Лечение АД (N=570)	КПТ (N=500)	p
Пол, (% женщин)	67,0	68,8	0,53
Возраст на начало исследования (лет, среднее±SD)	39,8±12,7	40,0±12,6	0,85
Учреждения по набору (%)			<0,001
Амбулаторные	29,1	18,6	
Стационарные	51,2	59,2	
Оба вида	19,6	22,2	
Время оценки после лечения (недели, среднее±SD)	13,2±3,1	13,3±3,1	0,44
Общая тяжесть депрессии (общий балл HAM-D, среднее ±SD)	18,6±4,8	18,3±4,5	0,30
Баллы HAMD по отдельным симптомам (среднее±SD)			
Сниженное настроение	2,2±0,8	2,2±0,8	0,64
Чувство вины	1,6±0,9	1,6±0,9	0,25
Суицидальные идеи	0,8±1,0	0,7±0,9	0,14
Ранняя бессонница	1,0±0,9	1,0±0,9	0,36
Средняя бессонница	1,1±0,8	1,1±0,8	0,57
Поздняя бессонница	0,8±0,8	0,7±0,8	0,34
Работа и хобби	2,4±0,9	2,3±0,9	0,15
Заторможенность	0,5±0,7	0,6±0,7	0,38
Ажитация	0,7±0,9	0,7±1,0	0,22
Психическая тревога	1,7±0,9	1,7±0,9	0,65
Соматическая тревога	1,6±0,9	1,6±0,9	0,73
Желудочно-кишечные симптомы	0,6±0,7	0,5±0,7	0,18
Общие соматические симптомы	1,7±0,6	1,5±0,6	0,38
Половые симптомы	1,2±0,8	1,1±0,8	0,31
Ипохондрия	0,6±0,8	0,7±0,8	0,16
Снижение веса	0,3±0,6	0,3±0,6	0,26
Критика	0,1±0,4	0,1±0,3	0,33
АД – антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale, шкала оценки тяжести депрессии Гамильтона.			

предполагалось, только у тех пациентов, которые имели максимальные баллы по этому показателю, значительно улучшилось состояние при лечении антидепрессантами по сравнению с КПТ (величина эффекта по Коуэну $d=0,30$, рисунок 2).

Для сравнения, другой специальный показатель тяжести был посчитан на основании пяти симптомов, которые в наименьшей степени реагировали на антидепрессанты в сравнении с КПТ («ажитация», «соматическая тревога», «половые симптомы», «снижение веса» и «критика»; все эффекты незначимы) и лишь слабо коррелировали с первичным показателем тяжести ($r=0,23$). Как и предполагалось, пациенты с высокими баллами по этому показателю не показали значимо большего улучшения при лечении антидепрессантами в сравнении с КПТ. При этом интересно, что у пациентов с самыми низкими баллами данный эффект наблюдался (величина эффекта по Коуэну $d=0,33$, рисунок 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Насколько нам известно, данное исследование является первым МИДП, который оценивает отдельные симптомы депрессии в сравнении эффективности лечения антидепрессантами и КПТ. Пять симптомов (т.е. «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») показали большее улучшение при использовании антидепрессантов по сравнению с КПТ, тогда как для двенадцати других симптомов различий выявлено не было.

Сетевые методики оценки обнаружили, что все эффекты были прямыми, за исключением непрямого эффекта на «сниженное настроение». Наши данные также позволяют говорить, что информация о симптом-специфической эффективности может помочь в выявлении пациентов, которым с большей вероятностью поможет лечение антидепрессантами, чем КПТ, на основании их симптоматики до начала лечения.

Симптом-специфическая эффективность антидепрессантов в сравнении с КПТ

Weitz и соавт.⁵ ранее продемонстрировали, что антидепрессанты были несколько более эффективны в улучшении общей тяжести депрессии, чем КПТ. Это заключение было не только подтверждено нашим МИДП, но также расширено благодаря подробной информации о симптом-специфической эффективности. Поскольку эффект общей тяжести депрессии был малым (величина эффекта 0,15), неудивительно, что симптом-специфические эффекты пяти определенных симптомов также были малы (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16).

Малые эффекты при этом довольно часто встречаются в исследованиях сравнительной эффективности лечения. Принимая во внимание надежность данных, а также клиническую значимость определенных симптом-специфических эффектов (в особенности воздействие на «суицидальные мысли»), мы полагаем, что не стоит игнорировать значимость положительного эффекта лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ.

К нашему сведению, ни одно из предыдущих РКИ не оценивало широкий спектр отдельных симптомов депрес-

Таблица 2. Улучшение в депрессивной симптоматике при лечении АД в сравнении с КПТ				
	Лечение АД (N=570)	Лечение КПТ (N=500)	p	Величина эффекта по Коуэну
Общая тяжесть депрессии (общий балл по HAM-D, среднее±SD)	10,49±6,84	9,43±6,87	0,01	0,15
Баллы HAM-D для отдельных симптомов (среднее±SD)				
Сниженное настроение	1,43±1,11	1,28±1,19	0,03	,13
Чувство вины	0,99±1,14	0,82±1,05	0,02	,16
Суицидальные идеи	0,60±1,04	0,44±0,97	0,007	,16
Ранняя бессонница	0,52±0,95	0,49±1,00	0,56	,03
Средняя бессонница	0,50±1,02	0,45±0,95	0,39	,05
Поздняя бессонница	0,38±0,98	0,29±0,96	0,13	,09
Работа и хобби	1,53±1,29	1,39±1,33	0,08	,11
Заторможенность	0,40±0,67	0,36±0,76	0,32	,06
Ажитация	0,35±0,97	0,37±0,97	0,68	-,02
Психическая тревога	1,00±1,09	0,85±1,17	0,03	,13
Соматическая тревога	0,68±1,10	0,69±1,16	0,88	-,01
Желудочно-кишечные симптомы	0,32±0,78	0,29±0,71	0,47	,04
Соматические симптомы	0,75±0,92	0,64±0,83	0,05	,13
Половые симптомы	0,55±0,94	0,57±0,98	0,77	-,02
Ипохондрия	0,29±0,84	0,32±0,94	0,67	-,03
Потеря веса	0,15±0,69	0,15±0,66	0,91	-,00
Критика	0,04±0,40	0,04±0,40	0,78	-,00
АД – антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale, шкала оценки тяжести депрессии Гамильтона.				

сии при сравнении эффективности лечения антидепрессантами и КПТ. При этом некоторые исследования рассматривали подшкалы, основанные на комбинации симптомов⁷⁻⁹. Ни одно из этих исследований не выявило различий в эффективности лечения когнитивных и аффективных симптомов⁷⁻⁹, хотя два исследования определили краткосрочные эффекты, которые исчезали на поздних стадиях^{7,8}.

Объяснение определенных симптом-специфических эффектов в нашем исследовании может быть связано с использованием МИДП, который с учетом его значительной статистической мощности позволяет обнаружить достаточно малые эффекты. Более того, стратегия комбинирования симптомов в баллы подшкал могла сделать неясными дифференциальные реакции на уровне отдельных симптомов. Fournier и соавт.⁹ обнаружили, например, отсутствие различий между эффектами антидепрессантов и когнитивной терапии по шкале «настроение», которая включает симптомы, которые различались («сниженное настроение») и не различались («работа и хобби» и «заторможенность») по эффекту терапии в нашем исследовании. Эта комбинация данных подчеркивает важность как достаточной статистической мощности, так и фокуса на отдельных симптомах в исследовании эффективности лечения.

Хотя Fournier и соавт. не обнаружили никаких различий в подшкалах когнитивных и аффективных симптомов, они установили, что когнитивная терапия была более эффективной, чем антидепрессанты, в улучшении атипично-вегетативных симптомов⁹. Дополнительный анализ показал, что этот эффект присутствовал только для гиперсомнии, но не для повышенного аппетита. Важно отметить, что эти два атипично-вегетативных симптома не включены в 17-балльную версию HAM-D и, поэтому, не рассматриваются в нашем исследовании.

Мы полагаем, что оценка атипично-вегетативных симптомов и других клинически значимых симптомов (например, симптомов тревоги или проблем с алкоголем) будет важна для будущих исследований. Кроме того, было бы интересно рассмотреть другие клинически значимые

результаты, такие как различные аспекты качества жизни или ежедневного функционирования, с целью провести более тщательную оценку вариантов лечения.

Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ

Наше исследование использовало сетевые методики оценки, чтобы пролить свет на механизмы изменений в ходе лечения. Эти анализы обнаружили, что четыре из пяти симптом-специфических эффекта были прямыми («чувство вины», «суицидальные идеи», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы») и, следовательно, были независимы от каких-либо других прямых или косвенных симптом-специфических эффектов лечения антидепрессантами в сравнении с КПТ. Эффект на «сниженное настроение» был косвенным, что означает, что более выраженное улучшение отмечалось только у тех пациентов, которые имели большее улучшение других симптомов при использовании антидепрессантов в сравнении с КПТ. Тем не менее, важно отметить, что сетевые оценки применяют методики регуляризации, которые устанавливают слабые связи равными нулю и, таким образом, определяют наиболее значимые связи с большим запасом. Это значит, что в действительности антидепрессанты могут иметь слабый прямой эффект на «сниженное настроение» и, следовательно, этот эффект не будет полностью косвенным. То же самое может быть верным и для других связей в сети. Сетевые оценки, таким образом, не предназначены для формального тестирования посредничества, но дают представления о закономерностях, в которых улучшения симптомов связаны между собой и могут использоваться для разработки гипотезы.

Сеть также обнаружила, что улучшения симптомов были связаны в очень сложные закономерности, причем в связи, которые часто интуитивно были вероятными. Например, можно представить, что пациент, сообщающий о улучшении настроения после лечения, также чаще будет сообщать о меньших проблемах с работой и хобби, в то время как

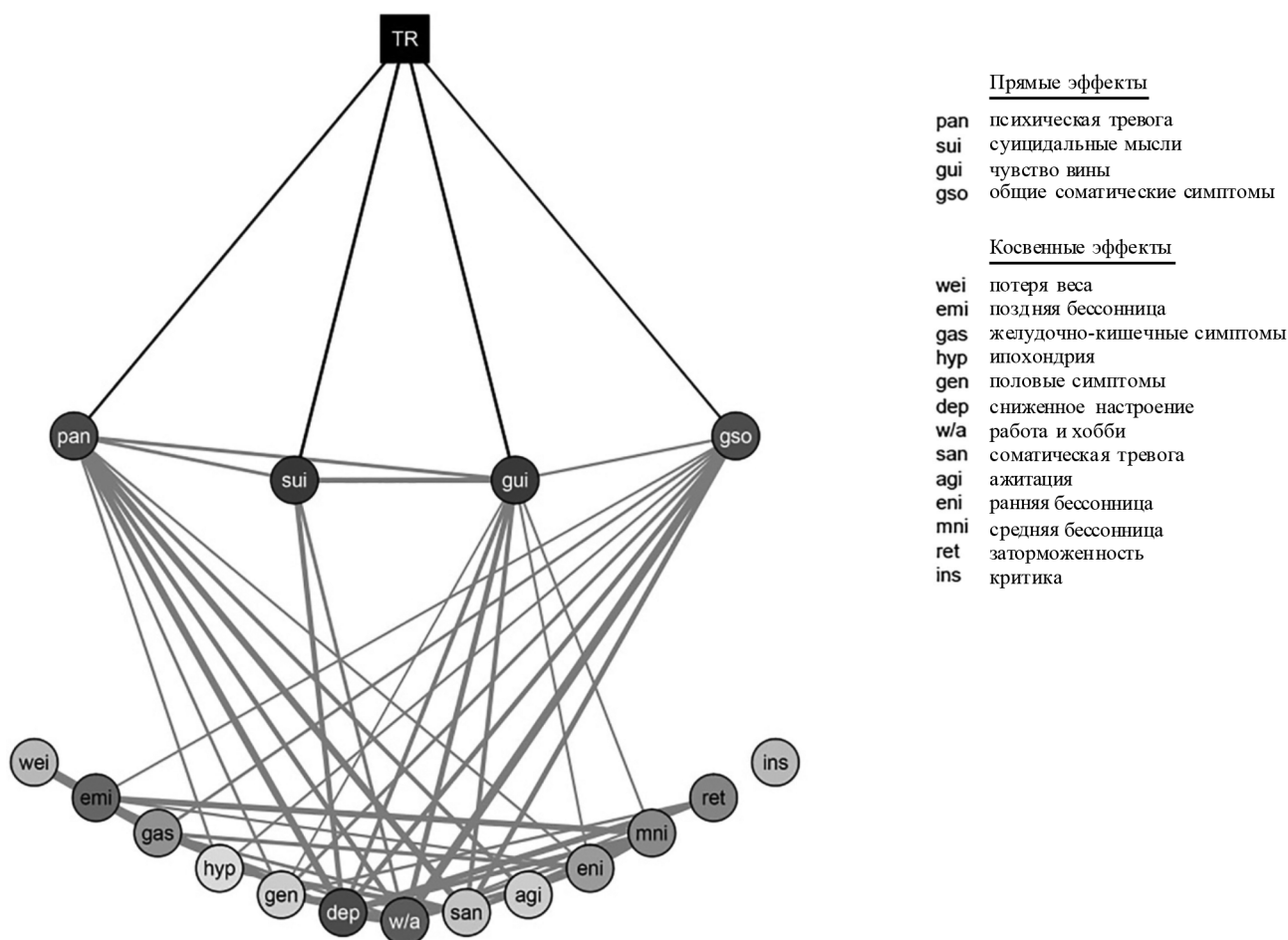


Рисунок 1. Прямые и косвенные симптом-специфические эффекты антидепрессантов (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). Вид лечения обозначен квадратом (TR), а отдельные симптомы – как круги. Черные линии обозначают прямые эффекты между выбором лечения и улучшением отдельных симптомов (прямые эффекты лечения), в то время как серые линии обозначают связи между улучшениями отдельных симптомов (возможные косвенные эффекты лечения). Линии толще обозначают более сильные связи, круги темнее обозначают более сильные эффекты АД в сравнении с КПТ. Сеть представлена при $\gamma=0,25$.

пациенты, сообщающие о меньших желудочно-кишечных симптомах, чаще сообщают о меньшей потере веса. Интересно, что сети были схожими для обоих вариантов лечения. Это указывает на то, что несмотря на вариант лечения, пациенты склонны сообщать об одновременном улучшении одинаковых симптомов. Единственным различием между вариантами лечения, таким образом, была разница в величине улучшения пяти симптомов, на которые специфически воздействуют антидепрессанты, а не КПТ.

Хотя наши данные дают возможность сформулировать гипотезу согласно механизмам изменений в ходе лечения, важно отметить, что, изменения в симптомах были оценены одновременно и, как следствие, временная связь между ними остается неизвестной. Для оценки текущей динамики симптомов во времени было бы более подходящим использовать дневниковый метод сбора данных, включая множественную оценку за короткий период времени³⁷. Для такого исследования было бы важным рассмотреть другие клинически значимые показатели, а также факторы, которые гипотетически могут играть роль в механизме воздействия лечения, такие как терапевтический альянс или социальная поддержка.

Определение пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от лечения антидепрессантами, чем от КПТ

Наши данные показали, что в целом антидепрессанты были более эффективными, чем КПТ, в улучшении симп-

томов «сниженное настроение», «чувство вины», «суицидальные мысли», «психическая тревога» и «общие соматические симптомы» (величина эффекта в диапазоне от 0,13 до 0,16). Это говорит о том, что пациенты, изначально страдающие от этих пяти симптомов, получают больше пользы от лечения антидепрессантами, чем от КПТ, что было подтверждено нашими предварительными анализами. Только пациенты с максимальными баллами по этим пяти симптомам показали значительное и значимое улучшение общей тяжести депрессии после лечения антидепрессантами, чем от КПТ (величина эффекта 0,30). Для пациентов с меньшими баллами по этим симптомам антидепрессанты и КПТ, напротив, были одинаково эффективны. Наши данные, таким образом, могут быть важным шагом к «персонализированной психиатрии», так как они могут дать клиницистам более точную информацию о предпочтительном выборе лечения, основанном на симптоматике пациента до лечения.

Сильные стороны и ограничения исследования

Сильной стороной данного исследования было то, что мы использовали данные из обновленного МИДП, который позволяет нам оценивать эффективность лечения более подробно, концентрируясь на отдельных симптомах. Хотя несколько исследований использовали сетевые методики оценки для однократного изучения связей между депрессивными симптомами³⁸⁻⁴¹, мы были первыми, кто использовал эти методики с учетом изменений симптомов

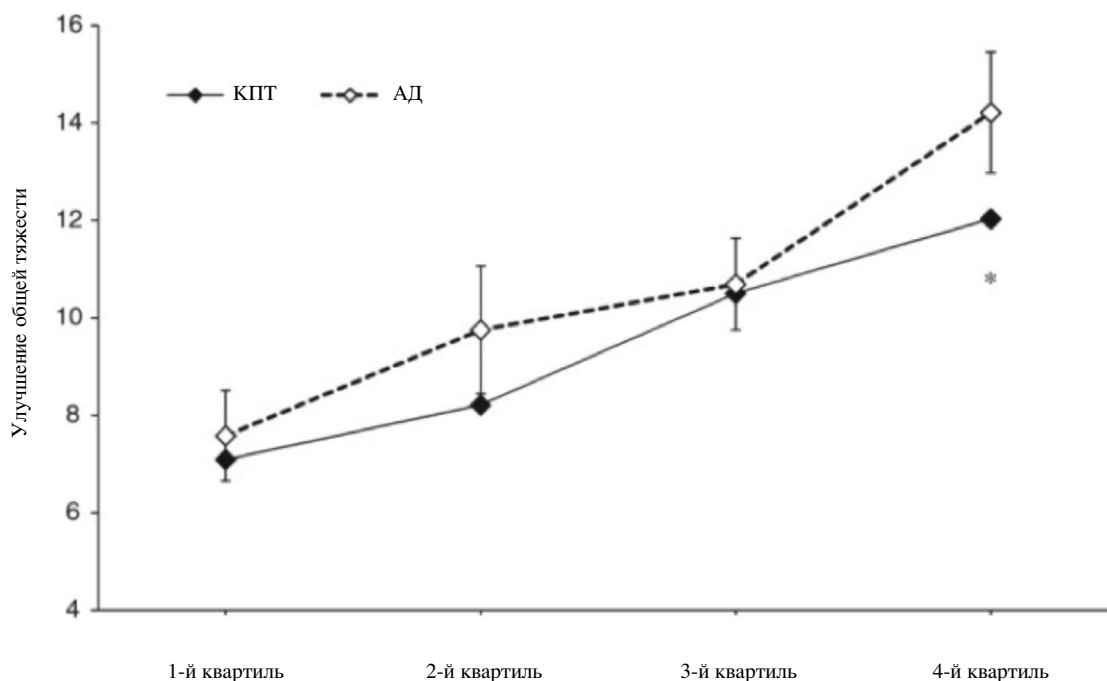


Рисунок 2. Стратификация, основанная на возрастающих баллах специального индикатора тяжести до лечения, рассчитанного суммированием пяти симптомов, которые наиболее выражено отвечали на лечение антидепрессантами (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). *Величина эффекта по Коуэну $d=0,30$.

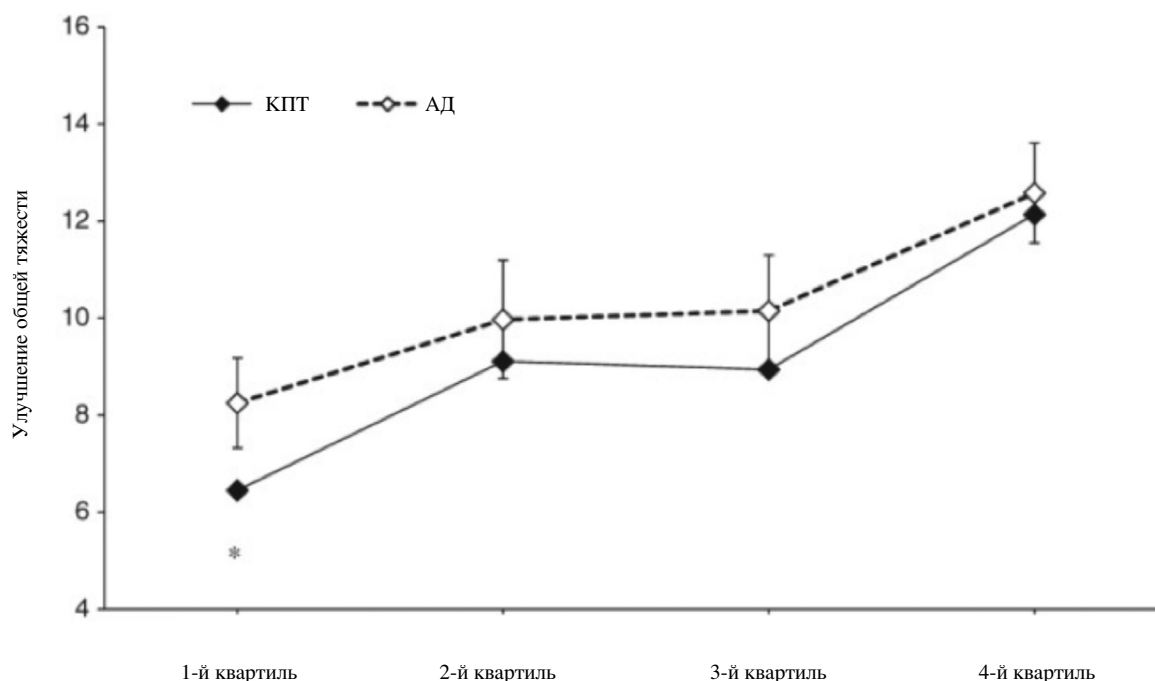


Рисунок 3. Стратификация, основанная на возрастающих баллах специального индикатора тяжести до лечения, рассчитанного суммированием пяти симптомов, которые ответили меньше всего на лечение антидепрессантами (АД) в сравнении с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ). *Величина эффекта по Коуэну $d=0,40$.

во времени с целью разграничить прямые и косвенные эффекты лечения¹³.

Однако фокус на симптомах также несет ряд препятствий. Например, несколько исследований показало, что межэкспертная надежность нескольких пунктов HAM-D была низкой⁴², хотя некоторые исследователи были более

позитивно настроены⁴³. В связи с этим необходимо больше исследований надежности и валидности оценки отдельных симптомов. Кроме того, количество вариантов ответов в HAM-D различается между симптомами. Чувствительность обнаружения изменения тяжести симптомов может быть больше для симптомов с большим количеством вари-

антов ответов, и это может объяснить тот факт, что в целом наибольшие симптом-специфические эффекты в нашем исследовании, как и в исследовании Hieronymus и соавт.¹², наблюдались для симптомов с большим количеством вариантов ответов.

Пункты НАМ-D включают сравнительно узкий набор возможных показателей и поэтому было бы ценно также рассматривать другие клинически значимые показатели. Также было бы интересно рассмотреть другие варианты лечения и дифференцировать между типами антидепрессантов, которые, как известно, имеют разные побочные эффекты⁴⁴.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что антидепрессанты были более эффективны, чем КПТ, в улучшении пяти, но не других двенадцати симптомов депрессии. Хотя пять симптом-специфических эффектов были малыми (величина эффекта от 0,13 до 0,16), все специфические симптомы (в частности, «суицидальные мысли») были клинически значимыми. В связи с этим было бы неразумно их игнорировать. Кроме того, предварительный анализ показал, что эта информация может быть полезна для «персонализированной психиатрии». Так, основываясь на симптоматике до начала лечения, будет возможно определить тех пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от лечения антидепрессантами, чем от КПТ (величина эффекта 0,30) и тех, у кого оба вида лечения будут одинаково эффективными.

Мы считаем, что подобный симптомориентированный подход может стать шагом вперед в исследованиях эффективности лечения, и призываем других исследователей применять его при изучении других вариантов терапии и/или при рассмотрении других показателей.

Библиография:

- Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000;108:54-64.
- Churchill R, Hunot V, Corney R et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM et al. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev* 2006;26:17-31.
- Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
- Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as a moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy versus pharmacotherapy. An individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
- Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
- Stewart JG, Harkness KL. Symptom specificity in the acute treatment of Major Depressive Disorder: a re-analysis of the treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Affect Disord* 2012;137:87-97.
- Dunlop BW, Cole SP, Nemeroff CB et al. Differential change on depressive symptom factors with antidepressant medication and cognitive behavior therapy for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;229:111-9.
- Fournier JC, De Rubeis RJ, Hollon SD et al. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy. *Behav Res Ther* 2013;51:392-8.
- Fried EI, Van Borkulo CD, Epskamp S et al. Measuring depression over time ... or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess* 2016;28:1354-67.
- Fried EI, Boschloo L, Van Borkulo CD et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Front Psychiatry* 2015;6:117.
- Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S et al. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 2016;21:523-30.
- Bekhuis E, Schoevers RA, De Boer MK et al. Symptom-specific effects of psychotherapy versus combined therapy in the treatment of mild to moderate depression: a network approach. *Psychother Psychosom* 2018; 87:121-3.
- Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin DE et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:942-9.
- Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:31-44.
- Jarrett RB, Schaffer M, McIntire D et al. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:431-7.
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:409-16.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
- Rush AJ, Beck AT, Kovacs M et al. Comparative efficacy of cognitive therapy and pharmacotherapy in the treatment of depressed outpatients. *Cogn Ther Res* 1977;1:17-37.
- Miranda J, Chung JY, Green BL et al. Treating depression in predominantly low-income young minority women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:57-65.
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:774-81.
- Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:778-88.
- Dunlop BW, Kelley ME, Mletzko TC et al. Depression beliefs, treatment preference, and outcomes in a randomized trial for major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012;46:375-81.
- Segal ZV, Kennedy S, Gemar M et al. Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:749-55.
- Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy: singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:33-41.
- Dunner DL, Schmalberg KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
- Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-70.
- Parker G, Blanch B, Paterson A et al. The superiority of antidepressant medication to cognitive behavior therapy in melancholic depressed patients: a 12-week single-blind randomized study. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:271-81.
- Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Study Protocol of the Diabetes and Depression Study (DAD): a multi-center randomized trial to compare the efficacy of a diabetes-specific cognitive behavioral group therapy versus sertraline in patients with major depression and poorly controlled diabetes mellitus. *BMC Psychiatry* 2013;13:206.
- Quilty LC, Dozois DJ, Lobo DS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs. pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:235-50.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Haslbeck JMB, Waldorp LJ. mgm: estimating time-varying mixed graphical models in high-dimensional data. Submitted for publication.
- Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.

34. Meinshausen N, Bühlmann P. High-dimensional graphs and variable selection with the Lasso. *Ann Statist* 2006;34:1436-62.
35. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. qgraph: network visualizations of relationships in psychometric data. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
36. Van Borkulo CD. Network comparison test: permutation-based test of differences in strength of networks. <https://github.com/cvborkulo/Network-ComparisonTest>.
37. Snippe E, Viechtbauer W, Geschwind N et al. The impact of treatments for depression on the dynamic network structure of mental states: two randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:46523.
38. Bekhuis E, Schoevers RA, van Borkulo CD. The network structure of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and somatic symptomatology. *Psychol Med* 2016;46:2989-98.
39. Boschloo L, Van Borkulo CD, Borsboom D et al. A prospective study on how symptoms in a network predict the onset of depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:183-4.
40. Boschloo L, Van Borkulo CD, Rhemtula M et al. The network structure of symptoms of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *PLoS One* 2015;10:e0137621.
41. Kendler KS, Aggen SH, Flint J et al. The centrality of DSM and non-DSM depressive symptoms in Han Chinese women with major depression. *J Affect Disord* 2018;227:739-44.
42. Cicchetti DV, Prusoff BA. Reliability of depression and associated clinical symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:987-90.
43. Morriss R, Leese M, Chatwin J et al. Inter-rater reliability of the Hamilton Depression Rating Scale as a diagnostic and outcome measure of depression in primary care. *J Affect Disord* 2008;111:204-13.
44. Entsuah R, Schaffer M, Zhang J. A critical examination of the sensitivity of unidimensional subscales derived from the Hamilton Depression Rating Scale to antidepressant drug effects. *J Psychiatr Res* 2002;36:437-48.

DOI: 10.1002/wps.20630

Трансдиагностическая психиатрия: систематический обзор

Paolo Fusar-Poli^{1,3}, Marco Solmi^{1,4}, Natascia Brondino³, Cathy Davies¹, Chungil Chae⁵, Pierluigi Politi³, Stefan Borgwardt⁶, Stephen M. Lawrie⁷, Josef Parnas⁸, Philip McGuire^{2,9,10}

¹Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

²OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

³Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy;

⁴Neuroscience Department, Psychiatry Unit, University of Padua, Padua, Italy;

⁵Applied Cognitive Science Lab, Department of Information Science and Technology, Pennsylvania State University, University Park, PA, USA;

⁶Department of Psychiatry, University of Basel, Basel, Switzerland;

⁷Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Edinburgh, UK;

⁸Center for Subjectivity Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark;

⁹Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK;

¹⁰National Institute for Health Research Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: К.М.Н. Потанин С.С. (Москва)

Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18(2):192–207.

Резюме

Под вопросом остается полезность и применимость современной психиатрической классификации, основанной на категориальных диагнозах МКБ/DSM. Многообещающей альтернативой является «трансдиагностический» подход. Это позволит уйти от существующих категориальных диагнозов и выйти за их пределы, что улучшит методы классификации и лечения психических расстройств. Этот систематический обзор рассматривает вопрос, соответствует ли самоопределение трансдиагностических исследований таким высоким ожиданиям. Было проведено несколько этапов поиска литературы в Web of Science в соответствии с априорным протоколом, для того чтобы выявить все исследования, в названии которых использовалось слово «трансдиагностика», до 5 мая 2018 года. Были извлечены эмпирические переменные, которые определяли основные характеристики, а также анализ литературы и концептуальный анализ. Всего было включено 111 исследований. В большинстве исследований изучались интервенции, на втором месте – когнитивные и психологические процессы, а также нейробиологические темы. Выборки исследований варьировались от 15 до 91 199 (медиана 148) участников, средний возраст от 10 до более 60 (медиана 33) лет. В исследованиях обнаружилось несколько методологических несоответствий, касающихся определения «золотого стандарта» (диагнозы DSM/МКБ), методов измерения результата и трансдиагностического подхода. Качество исследований, как правило, было низким, и лишь некоторые результаты позже воспроизводились. В большинстве исследований оценивались трансдиагностические признаки, встречающиеся в различных диагнозах, и только в нескольких из них были исследованы новые системы классификации, выходящие за рамки существующих диагнозов. Около пятой части исследований вообще не были трансдиагностическими, потому что они исследовали симптомы, а не расстройства или единичное расстройство или потому, что диагностической информации не было. Библиометрический анализ показал, что трансдиагностические исследования в значительной степени ограничиваются тревожными и депрессивными расстройствами. Концептуальный анализ показал, что трансдиагностические исследования в большей степени основаны на повторении прошлых исследований, чем на реальных инновациях, и что на них влияют концептуальные предубеждения. На сегодняшний день трансдиагностические подходы не привели к достоверному изменению парадигмы, которое может повлиять на классификацию психических расстройств и клиническую помощь. Здесь предлагаются практические рекомендации «TRANSD» для будущих исследований в этой области.

Ключевые слова: трансдиагностика, диагностика, классификация, библиометрический анализ, концептуальный анализ, тревожность, депрессия, психоз, рекомендации.

Диагностика, являющаяся применением в медицине процесса классификации, повсеместного в науке, стала краеугольным камнем современных клинических знаний и практики¹. Диагностика в психиатрии началась в Европе в конце XVII века, под влиянием систем классификации видов животных и растений, как еще одно направление естественных наук². Психиатрическая нозология, традиционно представляемая МКБ и DSM («золотой стандарт»), основана на категориальных диагнозах, которые переплетаются с ключевыми клиническими дихотомиями, характеризующими реальность клинической медицины (например, лечить или не лечить)^{3,4}.

С самого начала психиатрическая нозология была под огнем. Это подтверждается несколькими фактами, в том числе двумя недавними выпусками этого журнала^{3,5}. Хотя

современные категории диагностики продемонстрировали умеренную или почти идеальную надежность⁶, их полезность остается сомнительной⁷.

Многообещающий подход появился под названием «трансдиагностический». Префикс «trans» происходит от латыни и может означать поперек/через (например, трансатлантический) или за его пределами (например, трансцендировать, выходить за пределы)⁸. Поэтому ожидается, что трансдиагностический подход в психиатрии выйдет за пределы существующих категориальных диагнозов и превзойдет их, что приведет к созданию лучшей системы классификации по сравнению с существующим «золотым стандартом».

Трансдиагностические подходы произошли от когнитивно-поведенческих теорий и методов лечения расстройств

пищевого поведения^{9,10}, которые затем были распространены на тревожность^{11,13} и депрессивные расстройства¹⁴. Первоначальное обоснование трансдиагностики основывалось на двух основных моментах:

а) эти расстройства имеют общие этиологические и поддерживающие расстройство процессы^{9,10,13,15}, а также когнитивно-эмоциональные, межличностные и поведенческие особенности^{9,10,15} (например, общий скрытый психопатологический фактор – р-фактор¹⁶); и б) постоянно растущее число руководств по лечению специфических расстройств является препятствием для реализации когнитивно-поведенческих методов лечения^{10,13,15}.

Обоснование распространения трансдиагностической парадигмы на тревожные и депрессивные расстройства включало дополнительный момент, который изначально не был признан¹⁰: в) специфические для расстройств терапевтические интервенции основаны на гетерогенных диагностических категориях и не уделяют достаточного внимания сопутствующим патологиям¹⁵.

Трансдиагностические исследования призваны преодолеть эти ограничения и представить новый подход, который мог бы улучшить методы классификации, формулирования, лечения и предотвращения¹⁵ психических расстройств. Таким образом, переход от идеи одного диагноза к трансдиагностической концептуализации и лечению психических расстройств станет значительным изменением парадигмы¹⁵. В последнее время трансдиагностические подходы были одобрены другими парадигмами, затрагивающими различные психические расстройства, такими как инициатива Research Domain Criteria (RDoC)¹⁷ и модель клинических стадий¹⁸. Однако в настоящее время неясно, соответствуют ли трансдиагностические исследования таким высоким ожиданиям, как радикальное изменение парадигмы, которое повлияет на классификацию и клиническую помощь.

Чтобы решить эту проблему, мы представляем здесь широкий систематический обзор трансдиагностических исследований в психиатрии. Трансдиагностическая литература была систематически оценена по нескольким эмпирическим переменным, включающим в себя как основные характеристики, так и потенциальные ловушки. Библиометрический и концептуальный анализ дополняет эмпирические результаты, кроме того, представлены практические рекомендации для будущих исследований в этой области.

МЕТОДЫ

Протокол PRISMA¹⁹ для этого исследования был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42018108613).

Стратегия поиска, критерии выбора и извлечение данных

Был проведен многоэтапный поиск литературы. Во-первых, системный поиск проводился в Web of Science (которая включает в себя базу Web of Science, индекс цитирования BIOSIS, базу данных корейского журнала KCI, MEDLINE, индекс цитирования российской науки и индекс цитирования SciELO) до 5 мая 2018 г., без ограничений по языку или дате публикации. Использовалось ключевое слово «transdiagnostic» в категории «психиатрия» из категорий Web of Science. Во-вторых, рассматривались списки ссылок на найденные статьи. В-третьих, тезисы, идентифицированные этим процессом, были проверены, и затем полные тексты отобранных статей были проверены на соответствие критериям включения и исключения.

Поиск литературы, отбор исследований и извлечение данных проводились двумя авторами (MS, NB) независимо друг от друга. На всех этапах, в случае разногласий, кон-

сенсус достигался путем обсуждения с третьим автором (PFP).

Исследования включались в системный анализ, когда выполнялись следующие критерии: а) это оригинальные отдельные статьи, без ограничений по дизайну исследования (включая интервенционные и наблюдательные исследования) или по теме; б) четкий и основной акцент на трансдиагностическом подходе, демонстрируемый использованием слова «transdiagnostic» в названии.

Критерии исключения: а) обзоры, метаанализы, протоколы исследований, рефераты и любые другие неоригинальные данные; б) отсутствие четкой первичной ориентации на трансдиагностические подходы, определенные выше; и в) исследования с участием менее десяти участников²⁰.

Описательные переменные

Из каждого исследования были извлечены описательные переменные, относящиеся к: а) общей информации; б) определению критериев диагностики «золотого стандарта»; в) оценке результатов; г) определению трансдиагностического подхода; и д) оценке качества.

Общие информационные переменные включали: первого автора и год публикации; предметную область (классификация, лечение, клиническое прогнозирование, неврология, когнитивные и психологические процессы); дизайн исследования (наблюдательный, неконтролируемый, интервенционный, контролируемый интервенционный); тип дизайна (поперечные срезы, лонгитюдное, нерандомизированное, рандомизированное); общий размер выборки (общий пул участников, набранных на базовом уровне, включая неклинические выборки); и средний возраст (или возрастной диапазон).

Переменные, относящиеся к определению критериев диагностики «золотого стандарта», включали: использовался ли в исследовании «золотой стандарт» диагностики (DSM или МКБ, любая версия); конкретный тип первичной диагностики психических расстройств и их конкретные коды МКБ или DSM; наличие любого другого клинического состояния, определенного в каждом отдельном исследовании; присутствие неклинических выборок (например, здоровой контрольной группы); общее количество психических расстройств МКБ/DSM в исследовании; общее количество диагностических спектров (определяется в соответствии с диагностическими блоками МКБ10: органические, в том числе симптоматические психические расстройства; психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ; шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства; аффективные расстройства; неврогические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства; поведенческие синдромы, связанные с физиологическими расстройствами и физическими факторами; расстройства личности и поведения у взрослых; умственная отсталость; расстройства психологического развития; поведенческие и эмоциональные расстройства, обычно возникающие в детском и подростковом возрасте; неуточненные психические расстройства); и тип психометрического инструмента, используемого для определения «золотого стандарта».

Переменные, относящиеся к результатам, включали: четко ли подтвержден первичный результат исследования в тексте; конкретный тип инструментов, используемых для его определения; и общее количество первичных результатов.

Переменные, относящиеся к трансдиагностическому подходу, включали: точное определение трансдиагностики, представленное в каждом исследовании; количество трансдиагностических конструкций (одна или несколько)²¹; был ли конструкт трансдиагностики описательным

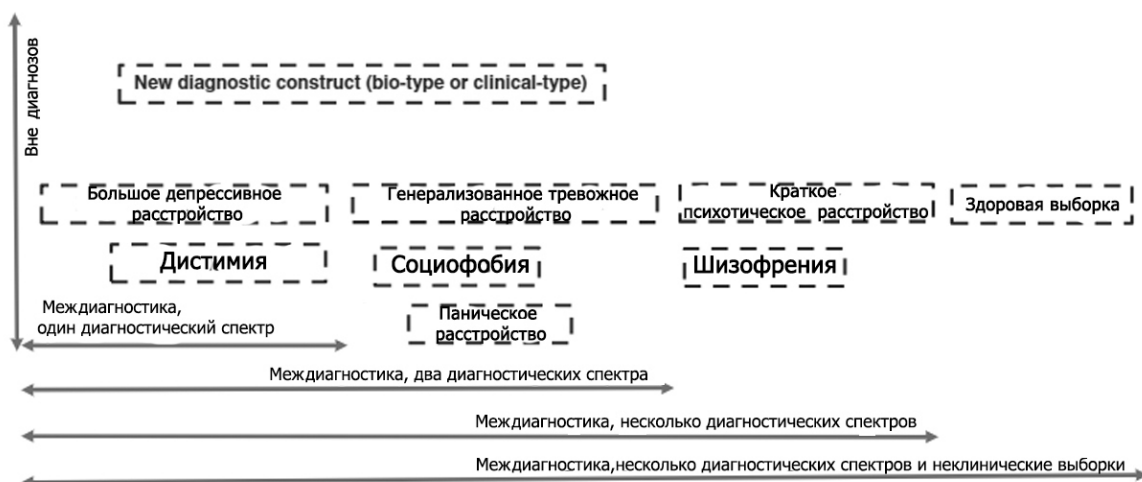


Рисунок 1. Концептуальная классификация трансдиагностических подходов, наиболее широко представленных в психиатрии, с некоторыми диагностическими прототипами.



Рисунок 2. Поиск исследований и их отбор (блок-схема PRISMA)

Анализ

Описательные переменные использовались для различных видов анализа.

Во-первых, описательные сводные данные и статистика (то есть частоты, средние/медианы, диапазоны) вышеуказанных переменных наглядно представлены в тексте и в информационных таблицах.

Во-вторых, каждое исследование оценивалось по критериям, введенным Mansell и соавт.²¹ для определения трансдиагностических подходов в психиатрии: а) наличие клинической выборки; б) наличие как минимум четырех различных психических расстройств; в) наличие неклинической выборки; и г) демонстрация конструкта трансдиагностики на всех исследованных психических расстройствах.

В-третьих, концептуальное определение трансдиагностического подхода было эмпирически деконструировано. Основная цель состояла в том, чтобы изучить степень, в которой каждый трансдиагностический подход связан с существующей категориальной диагностической системой. Как показано на рисунке 1, простейший трансдиагностический подход, определяемый как «междианозы», заключался в сравнении разных категориальных диагнозов МКБ/DSM между собой, для проверки их диагностических границ и сквозных функций. Модель междианозики может включать один диагностический спектр, несколько спектров и/или неклинические выборки, включая здоровых людей. Более сложный подход включал определение новых диагностических конструкций, например, основанных на биотипах или клинических типах, а затем проверку взаимосвязи этих конструкций с «золотым стандартом». Эти подходы были названы «внедиагностика», потому что они использовали стандартную диагностическую информацию МКБ/DSM, но вышли за ее пределы, чтобы проверить новые диагностические конструкции. Если исследования не укладывались ни в одну из двух вышеуказанных категорий, описывался конкретный подход.

В-четвертых, мы провели библиометрический анализ с использованием списка конкретных психических расстройств МКБ/DSM, которые анализировались в каждом исследовании (при наличии). Затем эти данные были загружены в программное обеспечение R и очищены с помощью пакетов Bibliometrix и TM. Затем обработанные данные были загружены в программное обеспечение Gephi для создания сетевой карты конкретных расстройств психического расстройства МКБ/DSM, исследованных с помощью трансдиагностического подхода. Каждый узел указывал на определенное психическое расстройство, раз-

(конструкт о множественных расстройствах, не рассматривающий, как или почему они возникли²²) или механистическим (конструкт, отражающий лежащий в основе физиологический, нейробиологический или функциональный механизм²²); был ли конструкт причинно связан с результатом (чтобы исключить возможность того, что конструкт может быть просто эпифеноменом²¹); присутствовал ли трансдиагностический подход во всех клинических условиях и спектрах (универсальный трансдиагностический процесс) и в скольких из них. Мы также извлекли тип статистического анализа, используемого для исследования конструкта трансдиагностики; была ли формальная статистическая оценка влияния трансдиагностического подхода по сравнению со специфическим диагностическим подходом; и результаты такой оценки.

Оценка качества проводилась путем регистрации, если был предоставлен априорный протокол, если финансирование было предоставлено индустрией и если основные результаты были позднее воспроизведены в независимой выборке.

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Авторы	Год публикации	Сфера	Количество участников	Средний возраст	Стандарт диагностики	Трансдиагностический конструкт	Тип трансдиагностического исследования	Критерий Mansell'a
Van Dijk et al ²³	2018	Лечение	53 и 64	>60	DSM-IV-TR	Психотерапия и активирующее лечение	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Samtani et al ¹⁰⁹	2018	Прогноз	183	23	DSM-IV	Повторяющиеся негативные мысли	Внутри одного диагноза	Нет
Pellizzer et al ⁶⁹	2018	Прогноз	78	27	DSM-5	Гибкость образа тела	Междиагностический, один спектр	Нет
Nota & Coles ¹⁰⁴	2018	Нейронауки	52	36	DSM-IV-TR	Повторяющиеся негативные мысли	Междиагностический, несколько спектров	Нет
McEvoy et al ⁸²	2018	Прогноз	2,088	20	NA	Повторяющиеся негативные мысли	Адиагностика	Нет
Grisanzio et al ¹¹¹	2018	Классификация	420	40	DSM-IV	Подтипы на основе нейрокognition, активации мозга и функциональных способностях	Внедиагностика	Нет
Goldschmidt et al ¹²⁵	2018	Классификация	636	15	DSM-5	Сеть симптомов расстройств пищевого поведения	Междиагностический, один спектр	Нет
Dear et al ²⁴	2018	Лечение	28	41	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Физические и психические диагнозы	Нет
Curzio et al ¹²⁰	2018	Когнитивные и психологические процессы	419	15	DSM-IV-TR	Приютообразное переобразование, диетические ограничения, межличностные проблемы и перфекционизм	Междиагностический, один спектр	Нет
Ciaramidaro et al ¹⁰⁵	2018	Нейронауки	78	22	ICD-10	Распознавание лиц	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Capobianco et al ⁴⁸	2018	Лечение	40	28	DSM-IV	Метакогнитивная и основанная на осознанности терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Zwerenz et al ⁴⁹	2017	Лечение	82	40	ICD-10	Психодинамическая онлайн-самопомощь	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Zemestani et al ⁵⁰	2017	Лечение	43	23	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
Wigman et al ⁷⁰	2017	Когнитивные и психологические процессы	293	19	NA	Взаимосвязь психотического и аффективного опыта	Адиагностика	Нет
Talkovsky et al ²⁵	2017	Лечение	129	33	DSM-IV-TR	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Talkovsky et al ²⁶	2017	Лечение	120	33	DSM-IV-TR	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Smith et al ²⁷	2017	Лечение	49	33	DSM-IV	Опросник симптомов тревоги	Междиагностический, один спектр	Нет
Shinn et al ⁷¹	2017	Классификация	91	21	NA	Клинические службы	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Sheffield et al ¹¹²	2017	Нейронауки	576	35	DSM-IV	Функциональная интеграция мозга	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Sharma et al ⁵¹	2017	Лечение	63	14	ICD-10	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Физические и психические диагнозы	Нет
Schroder et al ⁵²	2017	Лечение	179	37	DSM-IV	Интернет-интервенции	Междиагностический, один спектр	Нет
Riccardi et al ⁵³	2017	Лечение	28	29	DSM-IV	Терапия прекращения охранительного поведения	Междиагностический, один спектр	Нет
Platt et al ⁷²	2017	Прогноз	4,925	13-18	DSM-IV	Время менархе и интернализованные факторы	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Pitman et al ²⁸	2017	Лечение	73	29	DSM-IV	Краткосрочная психо-динамическая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет

мер узла отражает количество различных связей (частоты) с другими узлами. Толщина линий отражала количество связей между узлами/психическими расстройствами. Для графических целей узлы, которые имели частоту меньше или равную 6 и количество соединений меньше 3, были отфильтрованы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор исследований

Поиск литературы выявил 627 потенциальных статей, которые были проверены на основе заголовков и рефера-

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Авторы публикации	Год публикации	Сфера	Количество участников	Средний возраст	Стандарт диагностики	Трансдиагностический конструкт	Тип трансдиагностического исследования	Критерий Mansell'a
Newby et al ⁸³	2017	Лечение	2,109	40	DSM-IV	Онлайн-когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Maia et al ²⁴	2017	Лечение	67	>18	DSM-IV, ICD-10	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
MacNamara et al ¹¹³	2017	Нейронауки	199	26	DSM-IV	Распознавание эмоций на лицах	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Lee et al ⁸⁴	2017	Прогноз	163	20	DSM-IV-TR	Нейропсихологическое функционирование	Междиагностический, несколько спектров	Нет
LeBouthillier & Asmundson ²⁵	2017	Лечение	48	33	DSM-5	Аэробные упражнения и тренировка выносливости	Междиагностический, один спектр	Нет
Keil et al ¹¹⁴	2017	Когнитивные и психологические процессы	108	12	DSM-5	Эмоциональная регуляция	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Jauhar et al ¹¹⁵	2017	Нейронауки	60	24	DSM-IV	Синтез дофамина	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Hankin et al ⁸⁵	2017	Когнитивные и психологические процессы	1,125	11	NA	Темперамент и психопатология	Адиагностика	Нет
Hamblen et al ²⁹	2017	Лечение	342	57	NA	Когнитивно-поведенческая терапия	Симптоматический	Нет
Gros et al ³⁰	2017	Лечение	16	47	DSM-5	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Gong et al ¹¹⁶	2017	Нейронауки	272	34	DSM-IV	Внутри и межсетевые связи	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Gibson et al ⁸⁶	2017	Когнитивные и психологические процессы	2,342	21	NA	Экспозиция травмирующих жизненных событий	Симптоматический	Нет
Fusar-Poli et al ⁷³	2017	Прогноз	91,199	33	CAARMS, ICD-10	Модель риска перехода к психозу	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Forbush et al ¹²⁶	2017	Классификация	207	25	DSM-5	Интернализованные факторы дистресса и избегания страха	Внедиагностика	Нет
Feldker et al ¹¹⁷	2017	Нейронауки	134	28	DSM-IV	Реакция мозга на угрожающие стимулы	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Да
Espejo et al ³¹	2017	Лечение	48	45	DSM-IV	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Ellard et al ²⁶	2017	Лечение	29	44	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Chen et al ¹¹⁸	2017	Нейронауки	60	41	DSM-IV	Плотность функциональных связей	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Chasson et al ⁸⁷	2017	Когнитивные и психологические процессы	3,094	15	NA	Эмоциональная уязвимость	Адиагностика	Нет
Berger et al ²⁷	2017	Лечение	139	42	DSM-IV	Онлайн-когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Barlow et al ²⁸	2017	Лечение	233	31	DSM-IV, DSM-5	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Talkovsky & Norton ³²	2016	Лечение	151	33	DSM-IV	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Sunderland et al ¹¹⁹	2016	Когнитивные и психологические процессы	8,871	16-85	DSM-IV	Двухфакторная модель зависимости	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Stanton et al ¹⁰⁶	2016	Когнитивные и психологические процессы	299	47	DSM-5	Эмоциональная регуляция и базовые черты личности	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет

тов. Из них 239 были признаны подходящими для дальнейшего просмотра. На этом этапе дополнительно исключили 128 исследований, оставив выборку из 111 исследований, которые стали окончательной базой данных для текущего систематического обзора (рисунок 2).

Характеристика трансдиагностических исследований в психиатрии

Основная информация

В первом исследовании, опубликованном в 2004 году Norton и соавт.¹¹, было рассмотрено влияние трансдиагно-

стических психологических вмешательств на различные типы тревожных расстройств. С тех пор было опубликовано одно исследование в 2006 году, шесть в 2008 году, четыре в 2009 году, шесть в 2012 году, шесть в 2013 году, тринадцать в 2014 году, одиннадцать в 2015 году, восемнадцать в 2016 году, тридцать четыре в 2017 году и одиннадцать до мая 2018 года.

В большинстве исследований (45%) изучались интервенции (из которых 50% были контролируемые, 48% неконтролируемые²³⁻⁴⁶ и 2% неясными⁴⁷). Менее половины (46%)^{11,43,48-68} исследований интервенций были рандомизированы. Все исследования интервенций были сосредоточены

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Авторы	Год публикации	Сфера	Количество участников	Средний возраст	Стандарт диагностики	Трансдиагностический конструкт	Тип трансдиагностического исследования	Критерий Mansell'a
Sabharwal et al ¹⁰⁸	2016	Нейронауки	82	45	DSM-IV	Поведенческие и нейронные измерения рабочей памяти, связанной с эмоциями	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Reininghaus et al ¹³⁰	2016	Классификация	1,168	42	RDoC	Двуфакторная модель общего и специфического измерения психоза	Внедиагностика	Нет
Philip et al ⁷⁴	2016	Прогноз, Нейронауки	46	39	DSM-IV-TR	Количество связей в таламусе и стресс в раннем детстве	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Morris et al ⁸⁸	2016	Лечение	108	41	NA	Групповая психологическая интервенция	Симптоматический	Нет
McIntosh et al ⁵⁹	2016	Лечение	112	35	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
McEvoy & Erceg-Hurn ³³	2016	Лечение	256	34	DSM-IV	Нетолерантность к неопределенности	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Kristjánsdóttir et al ³⁴	2015	Лечение	287	39	DSM-IV, ICD-10	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Ito et al ³⁵	2016	Лечение	28	35	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Holliday et al ⁸⁹	2016	Когнитивные и психологические процессы	783	29	DSM-5	Толерантность к стрессу	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Hadjistavropoulos et al ³⁶	2016	Лечение	458	39	DSM-IV	Онлайн-когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Fogliati et al ⁹⁰	2016	Лечение	145	41	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
Dear et al ⁶¹	2016	Лечение	233	42	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
Conway et al ⁷⁵	2016	Когнитивные и психологические процессы	815	15	DSM-IV	Интернализованные и экстернализированные факторы и предвзятость оценки	Трансдиагностика результатов	Нет
Conway et al ¹⁰⁷	2016	Прогноз	700	20	DSM-IV	Латентная модель личностных расстройств	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Asnaani et al ³⁷	2016	Лечение	107	33	DSM-5	Чувствительность к тревоге, депрессии, руминациям в когнитивно-поведенческой терапии	Междиагностический, один спектр	Нет
Titov et al ⁶²	2015	Лечение	290	44	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
Thibodeau et al ⁹⁰	2015	Когнитивные и психологические процессы	1,255	22	DSM-IV-TR	Нетолерантность к неопределенности	Симптоматический	Нет
Tang-Smith et al ⁹¹	2015	Когнитивные и психологические процессы	612	21	DSM-III	Преобладающая поведенческая модель	Симптоматический	Нет
Rodriguez-Seijas et al ¹²⁷	2015	Когнитивные и психологические процессы	5,191	NA	DSM-IV	Интернализованные и экстернализированные факторы	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Pietrzak et al ¹¹⁰	2015	Когнитивные и психологические процессы	267	54	DSM-IV	Симптомы потери, угрозы и соматические	Внутри одного диагноза	Нет
Maia et al ⁹⁹	2015	Лечение	48	18-58	DSM-IV, ICD-10	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Latack et al ⁷⁶	2015	Когнитивные и психологические процессы	34,653	>18	DSM-IV	Интернализованные и экстернализированные факторы	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Hsu et al ¹³¹	2015	Когнитивные и психологические процессы	51	33	DSM-IV	Самоотчет о контроле внимания и руминациях	Междиагностический, несколько спектров	Нет

ны на невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах или расстройствах настроения (аффективных расстройствах), в то время как другие психические расстройства исследовались редко (таблица 1).

Когнитивные и психологические процессы были второй наиболее частой темой (28%), за которой следуют нейронаучные темы (13%). Классификационные и прогнозные

исследования были более редкими (4 и 10% соответственно; таблица 1).

Подавляющее большинство исследований, не касающихся интервенций (79%), были поперечными и только 21%⁶⁹⁻⁸¹ продольными. Большой разброс выявился в размерах выборок исследования, варьирующих от 15 участников в самом маленьком исследовании⁴² до 91 199 в самом

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Авторы	Год публикации	Сфера	Количество участников	Средний возраст	Стандарт диагностики	Трансдиагностический конструктор	Тип трансдиагностического исследования	Критерий Mansell'a
Dear et al ⁶³	2015	Лечение	366	44	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Внутри одного диагноза	Нет
Corral-Frias et al ¹⁰¹	2015	Нейронауки	906	20	DSM-IV	Реактивность вентрального стриатума к награде	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Bedwell et al ¹²⁰	2015	Нейронауки	48	36	DSM-IV	Зрительные вызванные потенциалы	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Vann et al ¹²⁸	2014	Когнитивные и психологические процессы	27	26	DSM-IV-TR	Метакогниции	Междиагностический, один спектр	Нет
Talkovsky & Norton ³⁸	2014	Лечение	256	33	DSM-IV	Негативный аффект, чувствительность к тревоге, нетолерантность к неопределенности	Междиагностический, один спектр	Нет
Starr et al ⁷⁷	2014	Прогноз	1,630	28	DSM-IV	Латентные интернализированные факторы психопатологии	Трансдиагностика результатов	Нет
Spielberg et al ¹²¹	2014	Нейронауки	179	27	DSM-IV	Измерение тревоги и депрессии	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Queen et al ³⁹	2014	Лечение	59	15	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Pietrzak et al ¹⁰³	2014	Нейронауки	35	29	DSM-IV-TR	Симптомы угрозы и потери	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Newby et al ⁴⁰	2014	Лечение	707	40	DSM-IV	Онлайн-когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
McLaughlin et al ⁷⁸	2014	Прогноз	1,065	12	NA	Руминации	Адиагностика	Нет
McEvoy et al ¹²²	2014	Когнитивные и психологические процессы	786	28	DSM-IV	Повторяющиеся негативные мысли	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Gros ⁴¹	2014	Лечение	29	50	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Cameron et al ⁹²	2014	Когнитивные и психологические процессы	41	28	NA	Восприятие эмоций и семантическая память	Адиагностика	Нет
Bullis et al ⁴²	2014	Лечение	15	32	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Bohnke et al ⁹³	2014	Когнитивные и психологические процессы	11,939	38	DSM-IV	Негативный аффект	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Norton et al ⁴⁷	2013	Лечение	79	33	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
McEvoy et al ¹³²	2013	Когнитивные и психологические процессы	513	37	DSM-IV	Повторяющиеся негативные мысли	Междиагностический, несколько спектров	Нет
McEvoy & Mahoney ¹³³	2013	Когнитивные и психологические процессы	99	NA	DSM-IV	Нетолерантность к неопределенности и негативные метакогнитивные убеждения	Междиагностический, один спектр	Нет
Johnson et al ⁹⁴	2013	Когнитивные и психологические процессы	334	19	DSM-IV	Импульсивные реакции на эмоции	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Ebert et al ⁶⁴	2013	Лечение	400	45	ICD-10	Онлайн-поддерживающая терапия	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Boswell et al ⁴³	2013	Лечение	54	30	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Norton & Barrera ⁶⁵	2012	Лечение	46	31	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет

большом⁷³ (медиана: 148 участников). Средний возраст людей (при наличии) варьировался от 1044 до более 6023 (медиана: 33 года).

Определение «золотого стандарта» диагностических критериев

Значительная доля (27%) исследований^{24,29,36,40,48,49,64,69-71,73,78,80,82-98} не подтвердили использование какого-либо психометрического интервью, необходимого для установки их золотого стандарта диагностики. Несколько исследований (16%)^{29,34,54,70,71,78,82,83,85-88,92,93,95,97,99,100} не обращались к «золо-

тому стандарту» диагностического руководства, но рассуждало о сравнительных преимуществах трансдиагностического подхода по сравнению с конкретными диагнозами^{29,71}.

В некоторых исследованиях сообщалось о несуществующем (например, DSM-IV-TR биполярное расстройство II типа с психотическими признаками⁸⁴) или неправильном диагнозе (например, суициальность³⁴, злоупотребление марихуаной/зависимость^{76,101}, шизофреноподобный психоз с поздним началом, социальное тревожное расстройство и социальная фобия как два различных расстройства DSM-IV¹⁰¹).

Таблица 1. Включенные в обзор исследования

Авторы публикации	Год	Количество участников	Средний возраст	Стандарт диагностики	Трансдиагностический конструкт	Тип трансдиагностического исследования	Критерий Mansell'a	
Norton ⁶⁶	2012	Лечение	87	33	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Hoiles et al ⁹⁵	2012	Когнитивные и психологические процессы	224	31	NA	Когнитивная модель расстройств пищевого поведения	Адиагностика	Нет
Farchione et al ⁶⁷	2012	Лечение	37	29	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Conway et al ⁷⁹	2012	Когнитивные и психологические процессы	815	15	DSM-IV	Интернализованные и экстернализованные факторы	Междиагностический, несколько спектров	Нет
Bilek & Ehrenreich-May ⁴⁴	2012	Лечение	22	10	DSM-IV	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Innis et al ⁹⁶	2009	Нейронауки	135	28	DSM-IV	Реметилирование гомоцистеина	Внутри одного диагноза	Нет
Hagenaars et al ¹²³	2009	Когнитивные и психологические процессы	252	29	DSM-IV	Травматические и панические воспоминания	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Fairburn et al ⁶⁸	2009	Лечение	154	26	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Bentall et al ¹⁰⁰	2009	Когнитивные и психологические процессы	237	53	DSM-IV, ICD-10	Паранойя, когнитивный уровень и стиль депрессии	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Да
Norton et al ⁴⁶	2008	Лечение	54	32	DSM-IV	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
Norton ⁴⁵	2008	Лечение	52	33	DSM-IV	Групповая когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет
McFarlane et al ⁸⁰	2008	Прогноз	58	30	DSM-IV	Прогноз обострения	Междиагностический, один спектр	Нет
Corcoran et al ¹²⁴	2008	Когнитивные и психологические процессы	148	38	DSM-IV	Модель психического и переход к умозаключениям	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Brown et al ⁹⁷	2008	Когнитивные и психологические процессы	38	20	NA	Измерение здравого смысла	Адиагностика	Нет
Bentall et al ⁹⁸	2008	Когнитивные и психологические процессы	148	38	DSM-IV	Негативная самооценка и негативные ожидания	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Да
Wade et al ⁸¹	2006	Когнитивные и психологические процессы	1,002	35	DSM-IV	Модель расстройств пищевого поведения	Междиагностический, несколько диагнозов и неклинические выборки	Нет
Norton et al ¹¹	2004	Лечение	23	>19	DSM-IV	Когнитивно-поведенческая терапия	Междиагностический, один спектр	Нет

Другие исследования включали тревогу по поводу здоровья при психических расстройствах, которую ошибочно определяют как не относящуюся к конкретному диагнозу⁹⁰, как ипохондрию²³ или как «тревожность, основанную на здоровье, преобладающую у людей с тревожными и соматическими расстройствами»⁹⁰.

Одно интервенционное исследование показало, что у участников вообще не было диагноза⁸⁸. Исследование отметило эту проблему фразой «было бы информативно знать диагнозы клиента⁸⁸, что вызывает беспокойство по поводу ненужного или чрезмерного лечения в этой выборке»¹⁰².

В некоторых исследованиях использовался коморбидный (в отличие от первичного) диагноз для проверки концепции трансдиагностики^{50,52,56,59-63,99,103}. Примерно в одной трети исследований (28%)^{34,36,54,69,70,72,74,75,82,85,87,89,104-107} границы между первичным и вторичным диагнозами не были полностью прояснены.

Была также некоторая путаница между измерением симптомов в отличие от категориальных расстройств. Это произошло главным образом из-за использования методик с непрерывными шкалами, которые не были переведены в диагностические категории ICD/DSM посредством

использования априорных отсечек⁸³. В трех исследованиях измерялись элементы, относящиеся к DSM, у неклинической выборки без применения предельных значений, указывающих на определенные диагностические категории^{86,90,91}. Результаты были интерпретированы в контексте литературы, ориентированной на расстройство⁹¹, и это подтверждало, что полученные данные были связаны с конкретными категориальными диагнозами^{86,90}. Эти исследования одновременно признали трансдиагностический подход в своем названии – как и все исследования, включенные в текущий обзор, – и «отсутствие диагностических мер» в самом исследовании⁹¹.

Интервенционное исследование, в котором не использовались пороговые значения для определения посттравматического стрессового расстройства, показало, что лечение дистресса лучше, чем лечение категориального расстройства²⁹. Другое интервенционное исследование, в котором измерялись симптомы, а не нарушения, пришло к выводу, что потенциальным преимуществом трансдиагностических вмешательств является снижение потребности в диагностике расстройств⁸⁸. В некоторых исследованиях применялись ограничения, но в конечном итоге они не были использованы в основном анализе^{48,94}.

Зачастую в исследованиях не указывались конкретные типы психических расстройств по МКБ/DSM, а только общие категории, вроде психотических расстройств^{34,106}, расстройств, индуцированных употреблением психоактивных веществ^{28,34,108}, тревожных расстройств^{23,28,54,88,93,104}, расстройств настроения^{23,28,48,49,54,64,88,93} или аффективных и тревожных расстройств^{54,93}. Конкретные диагностические коды МКБ/DSM почти никогда не сообщались.

Количество первичных психических расстройств в каждом исследовании сильно варьировалось и в целом было относительно низким: от отсутствия каких-либо признаков психических расстройств (13% исследований)^{24,29,70,78,82,8588,90-92,95,97} и одного психического расстройства (8% исследований)^{50,59-63,96,109,110}, до 353 психических расстройств⁷³ (медиана: четыре психических расстройства на исследование). Точно так же количество диагнозов по МКБ было неоднородно, начиная от нуля (12% исследований)^{29,70,78,82,8588,90-92,95,97} до 10⁷³ (медиана: один) за исследование. Крупнейшее трансдиагностическое исследование, опубликованное на сегодняшний день, – электронный реестр привлек 353 кластеры психических расстройств, распределенных в десять сфер, представляющих все входящие в МКБ-10 психические расстройства, за исключением органических психических расстройств⁷³. Около трети исследований (35%)^{29,40,70,74,76,78,81,82,8587,90-92,94-98,100,101,103,105,107,111-124} включали по меньшей мере одну неклиническую выборку.

Критерии оценки

Только меньшая часть (35%)^{23-25,32,34-36,40,48,49,51-53,56-62,64,66-68,73,74, 83,84,88,100,103,111,112,115,125-128} исследований прямо заявили об основной конечной точке исследования, что может свидетельствовать о неоптимальном качестве исследований. Высоко варьировалось также число показателей: от одного⁴⁸ до тринадцати⁸¹ (медиана: два показателя) на исследование.

Определение трансдиагностического подхода

Точное определение трансдиагностики в каждом исследовании приводится в таблице 1. Только меньшая часть концептов трансдиагностики (36%) включала в себя несколько процессов^{28,37,38,48,55,59,70,72,75-77,79,80,85,87,91,92,96,98,100,103,106,110,111,113,114,116,119-121,123-132}. Большая часть (81%) носила описательный характер. Механистические концепции встречались реже (19%)^{28,32,38,48,5053,58,70,83,103,112-118,131,133}, причинно-следственные трансдиагностические концепции еще реже (7%)^{24,48,50-53,58,115} и только в течение последних лет (2017-2018).

Концепция трансдиагностики, охватывающая все клинические состояния, исследовалась только в меньшинстве (34%) исследований^{24,27,30,32,38,42,43,45,47,50,52,53,57,58,60-63,65,71,80,83,89,96,98,109-113,115,117,118,123,128-130,133}. Это демонстрирует и медиана – три состояния и один спектр. В нескольких исследованиях вообще не выяснялось, присутствует ли концептуализация в исследуемых условиях. В целом, не было выявлено четкой универсальной трансдиагностической концепции, которая могла бы быть применима ко всем психическим расстройствам и диагностическим спектрам.

Статистические методы, использованные для проверки влияния концепта трансдиагностики, включали в себя анализ дисперсии/ковариация, корреляций, регрессий и общих линейных моделей, моделей смешанного эффекта, анализа модерации и посредничества, анализа главных компонентов, моделирования структурных уравнений, сетевой анализ и машинное обучение.

Менее половины (44%) исследований^{27,33,38,58,60,61,65,72-75,77,79-81,83,84,89,93,98,100,101,103,105,107-109,111-121,123-133} представляли статистическое сравнение трансдиагностического подхода со специфическим диагностическим подходом. Эта проблема

была особенно актуальна для интервенционных исследований, половина из которых не имела контрольной группы с специализированными диагнозами. Только 16% из них^{27,33,38,58,60,61,65,83} провели статистическую сравнительную оценку. Некоторые из этих исследований признали, что надежные выводы относительно результатов специализированной диагностики не могли быть сделаны^{34,64}. Тем не менее, другие интервенционные исследования, в которых отсутствовала как контрольная группа, так и статистическая сравнительная оценка, в конечном итоге заявили, что трансдиагностическое когнитивно-поведенческое лечение было эффективным и улучшало результаты⁴⁰ или что оно было более эффективным, чем специализированный диагностический подход²⁹. В тех случаях, где были доступны сравнительные анализы, они обычно указывали на сходные эффекты трансдиагностического и специализированного диагностического вмешательства^{58,60,61,83}.

Качественная оценка трансдиагностических и специализированных диагностических эффектов – при их наличии – выявила дальнейшие несоответствия. Например, некоторые исследования по прогностическому моделированию показали, что трансдиагностический подход мог объяснить дополнительно только 1% дисперсии¹⁰⁹. Другие исследования подтвердили, что наблюдаемые трансдиагностические эффекты были небольшими по величине, но в то же время предложили разработать трансдиагностические клинические интервенции¹³¹.

В целом, нейробиологические исследования позволили лучше описать эти эффекты. Например, в одном из них приводится вывод, что трансдиагностические биотипы идентифицировали специфические, когерентные взаимосвязи между симптомами, поведением, функцией мозга и функционированием в реальном мире, которые выходят за пределы диагнозов, определенных DSM-IV¹¹¹. Другие нейронаучные исследования продемонстрировали общие нейробиологические механизмы в современных категориях психических расстройств^{108,112,113,115,117} или как специфические, так и трансдиагностические эффекты при психических расстройствах^{74,116,129}.

Оценка качества

Значительная часть исследований (40%)^{23,28-30,37,40,47,67,69,71,73,75,78,80,82-88,93,96-98,100,104-109,113-118,120,124,126,128,130} не использовала априорный протокол. В очень небольшом количестве исследований сообщалось о вовлеченности в индустрию (4%)^{52,57,103,110,111}. Результаты трансдиагностики практически никогда не воспроизводились, исключение составили четыре исследования (4%)^{73,85,93,111}. Другие методологические недостатки заключались в использовании методов клинического прогнозирования (то есть методов поэтапного отбора), которые приводят к смещенным моделям^{109,82}, в частности на небольших базах данных^{131,120,80}. Использование небольших выборок⁸⁰ также привело к недостаточно обоснованному анализу среди диагностических подгрупп¹³³.

В некоторых исследованиях переобученные и нерепродуцируемые модели интерпретировались в пользу трансдиагностики, а не классических подходов⁷⁶. В других исследованиях проводилось большое количество сравнительных анализов без учета эффекта наложения нескольких сравнений¹⁰⁶. Одно исследование заявляло, что участники были рандомизированы, но в конечном итоге они были распределены в одну группу лечения³⁸. Другое исследование повторно проанализировало данные трех ранее опубликованных интервенционных исследований, в которых использовались различные схемы, без уточнения того, как была объединена окончательная база данных⁴⁷.

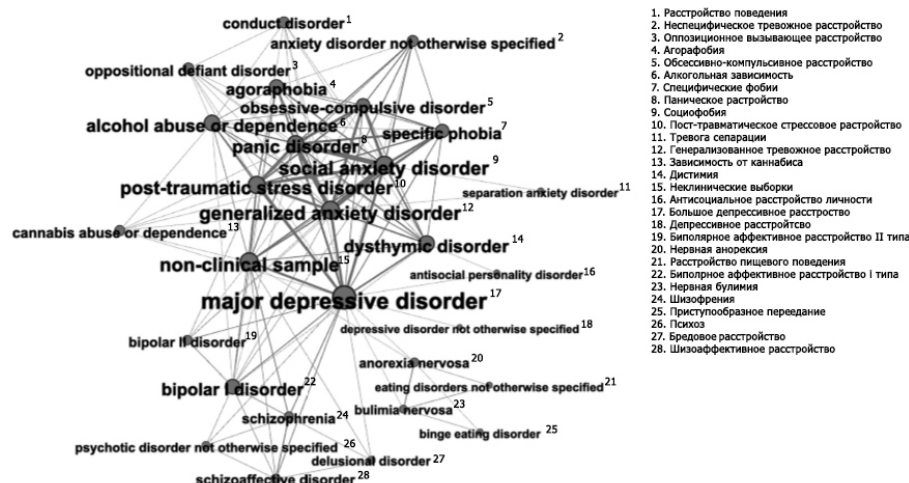


Рисунок 3. Сетевая карта конкретных психических расстройств, проанализированных трансдиагностическими исследованиями в психиатрии на сегодняшний день. Каждый узел указывает на определенное психическое расстройство, а размер узла отражает количество различных связей с другими узлами. Толщина линий отражает количество связей между парой узлов/психическими расстройствами.

Анализ литературы

Трансдиагностический критерий Манселла(Mansell)

Только три исследования (3%)^{98,100,117} соответствовали трансдиагностическому критерию Mansell. Чаще всего исследования не удовлетворяли требованию демонстрации конструкта трансдиагностики во всех состояниях, рассмотренных в исследовании.

Тип трансдиагностического подхода

В большинстве исследований (82 из 111, 74%) (таблица 1) был применен метод междиagnostики. Из них 33 (40%) были проведены в одном и том же диагностическом спектре (три из которых также включали неклиническую выборку), а 49 (60%) были в разных диагностических спектрах (22 из которых также включали неклиническую выборку) (таблица 1). Лишь в трех исследованиях (3%)^{111,126,130} были рассмотрены внедиагностические методы. Эти исследования были самыми методологически сложными.

Для большинства этих исследований, проводившихся в методологии меж/вне диагностики, трансдиагностический подход был тесно связан с базовым набором участников с различными диагнозами. Тем не менее два исследования (2%) определили свой трансдиагностический подход путем включения различных диагностических результатов, а не разных групп пациентов на исходном уровне (эти исследования были названы «трансдиагностика результатами»)^{75,77}. Два других исследования (2%)^{24,51} определили свой трансдиагностический подход как совпадение между физическими (желудочно-кишечные, головная боль) и психическими расстройствами (тревога и депрессия), эти исследования были названы «диагностика физического и психического здоровья».

Несмотря на самопровозглашенный трансдиагностический статус, остальные 22 исследования (20%) фактически не были трансдиагностическими. Восемь исследований (7%)^{70,78,82,85,87,92,95,97} не рассматривали диагностическую информацию МКБ/DSM как «золотой стандарт» и не определяли какую-либо новую диагностическую концепцию. Обычно это были исследования, основанные на выборках, в которых был принят континуум, а не категориальное измерение психопатологии, результаты которых не соответствуют ни одной категории МКБ/DSM. Эти исследования были названы адиагностическими, а не трансдиагностическими.

В пяти исследованиях (5%)^{29,86,88,90,91} симптомы и расстройства были смешаны. В этих исследованиях изучались только симптомы, связанные с DSM или МКБ, без какой-либо четкой ссылки на диагностические категории психических расстройств, и поэтому они были определены как «симптоматические».

Девять исследований (8%)^{50,59-63,96,109,110} были названы «в пределах одного диагноза». Шесть из них исследовали коморбидные расстройства в дополнение к одному первичному расстройству: сопутствующие депрессию, генерализованное тревожное расстройство и социальное тревожное расстройство в дополнение к паническому расстройству⁶⁰; коморбидную депрессию, генерализованное тревожное расстройство и паническое расстройство в дополнение к социальному тревожному расстройству⁶¹; сопутствующее генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и социальное тревожное расстройство в дополнение к большому депрессивному расстройству⁶²; сопутствующее большое депрессивное расстройство, социальное тревожное расстройство и паническое расстройство в дополнение к генерализованному тревожному расстройству⁶³; коморбидное паническое расстройство, социальное тревожное расстройство и генерализованное тревожное расстройство в дополнение к большому депрессивному расстройству⁵⁰; и множественные психические расстройства в дополнение к расстройству пищевого поведения⁵⁹. В другом исследовании изучались сопутствующие депрессивные и тревожные симптомы (но не расстройства) у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством¹¹⁰.

В двух дальнейших исследованиях исследовались различные подтипы (ограничительный и очистительный типы) одного и того же расстройства (нервная анорексия DSMIV)⁹⁶ или различные клинические состояния одного и того же расстройства (никогда не было депрессии, депрессии в прошлом, текущей депрессии)¹⁰⁹.

Библиометрический анализ

Рисунок 3 иллюстрирует сеть конкретных психических расстройств, которые были исследованы трансдиагностическими исследованиями на сегодняшний день. Очевидно, что преобладают тревожные и депрессивные расстройства.

Обсуждение результатов

Насколько известно, данный обзор является наиболее полным и систематически оценивающим трансдиагностические исследования в психиатрии. Эмпирический анализ показал, что трансдиагностическая литература неоднородна и по сути несвязна. Библиометрический анализ показал, что на сегодняшний день трансдиагностические исследования сосредоточены на ограниченном числе психических расстройств. Концептуальный анализ позволил использовать эти результаты для демонстрации того, что в настоящее время трансдиагностические исследования не представляют собой достоверного изменения парадигмы, которое может повлиять на классификацию или клиническую помощь при психических расстройствах.

В этом систематическом обзоре приводится ряд доказательств, показывающих, что трансдиагностические подходы в психиатрии весьма гетерогенны. Например, только три исследования из 111 были признаны истинно трансдиагностическими в соответствии с установленными критериями²¹. Этот эмпирический тест демонстрирует, что обозначение «трансдиагностическое» применяется свободно и часто нестандартным образом, охватывая ряд различных и часто противоречивых концептуализаций.

Как это ни парадоксально, некоторые из этих подходов оказались внутренне непоследовательными и несовместимыми с трансдиагностикой, потому что они исследовали симптомы, а не расстройства (симптоматические), единичное расстройство (в пределах одного диагноза) или вовсе не сообщали никакой диагностической информации (адиагностика).

Кроме того, трансдиагностические исследования часто характеризовались методологическими недостатками. Например, точные типы психических расстройств МКБ/DSM часто плохо определены, что ставит вопрос о том, как исследователи могут законно оспаривать границы психических расстройств, если они даже не были точно определены. Кроме того, границы между первичными и сопутствующими расстройствами в трансдиагностической литературе часто размыты. Возможно, трансдиагностические подходы были более разнородными, непоследовательными и уделяли меньше внимания проблеме сопутствующих заболеваний, чем диагнозы DSM/МКБ, которые критиковались за те же проблемы.

Другим ключевым методологическим недочетом было то, что в исследованиях трансдиагностики часто тестировалось несколько результатов, повышая вероятность ошибки типа I в данных исследованиях. Эта проблема усугублялась использованием произвольных отсечений для измерения тяжести симптомов¹³⁴, общим отсутствием у исследований внешней воспроизводимости и чрезмерно восторженными интерпретациями результатов. В соответствии с этими аргументами было только несколько методологически обоснованных исследований, которые смогли идентифицировать надежные механистические трансдиагностические концепции, которые были причинно связаны с результатом.

В соответствии с вышеуказанными ограничениями большинство трансдиагностических исследований (за исключением тех, которые не были должным образом трансдиагностическими, как отмечено выше) ограничивали свои анализы поиском общих признаков по определенному набору психических расстройств (междиagnозы). Тем не менее, библиометрический анализ показал, что эти исследования были почти полностью ограничены первоначальной сферой интересов трансдиагностических исследований: тревожными и депрессивными расстройствами.

Универсального трансдиагностического процесса не выявлено, и степень, в которой трансдиагностические под-

ходы могут принести пользу другим психическим расстройствам и диагностическим спектрам, не определена. Фактически только несколько трансдиагностических исследований в конечном итоге проверили новые системы классификации, помимо существующего «золотого стандарта» (внедиагностика).

На сегодняшний день вклад трансдиагностической литературы в разработку и валидацию альтернативной системы классификации, которая имеет подлинное клиническое значение и не является «выдумкой»¹³⁵, была незначительной. Примечательно, что трансдиагностические подходы не заменили системы классификации ни в одной из других областей клинической медицины. Напротив, непрерывные (трансдиагностические) и категориальные (специфически-диагностические) измерения часто сосуществуют в соматической медицине (например, сосудистой хирургии)¹³⁶, а также в психиатрии (например, новый DSM-5-мерный подход к расстройствам личности¹³⁷). В действительности трансдиагностические исследования также предоставили свидетельства, подтверждающие существование диагностических категорий^{130,138}.

Таким образом, очевидно, что будущие обширные исследования в этой области крайне необходимы, в частности, исследования вне диагнозов, которые включали бы несколько диагностических спектров. Тем не менее, ключевым условием будет преодоление эмпирических недостатков современных трансдиагностических исследований. Чтобы облегчить этот результат, мы предлагаем в таблице 2 некоторые прагматические рекомендации «TRANSD». Мы надеемся, что эти рекомендации улучшат последовательность и качество трансдиагностических исследований следующего поколения.

На трансдиагностические исследования также влияют некоторые существенные концептуальные недостатки. Во-первых, этот подход менее инновационный, чем о нем часто заявляют. Фундаментальный аргумент в пользу трансдиагностических подходов заключается в том, что диагностические категории (в основном тревожность, депрессия и расстройства пищевого поведения) не являются дискретными объектами, поскольку между ними существуют общие черты. Однако двадцать четыре года назад, когда DSM-IV был выпущен, в начало была вынесена официальная оговорка: «нет никаких предположений о том, что каждая категория психических расстройств является абсолютно дискретной сущностью с абсолютными границами, отделяющими ее от других психических расстройств»¹³⁹.

Следует учитывать, что современные политегетические (то есть основанные на списке симптомов и признаков, которые считаются характерными¹⁴⁰) диагностические категории берут свое начало в прототипических описаниях, содержащих основную структуру (гештальт) расстройства и его полисимптоматические проявления. Соответственно, границы психических расстройств, как показано на рисунке 1, пунктирные, а не сплошные. К сожалению, психиатрическое знание не уделило внимание этой критике, и в течение последующих двух десятилетий абстрактный (а не физический) характер категорий DSM-IV¹⁴¹ был доведен до такой степени, что они часто рассматриваются как реальные онтологические сущности, дискретные и четко разграниченные друг от друга.

В процессе симптомы, относящиеся к двум или нескольким психическим расстройствам, как правило, не включались в диагностические списки, чтобы усилить клиническую индивидуальность категорий¹⁴⁰. Таким образом, трансдиагностические исследования представляют собой новое открытие позабытых прототипических описаний, а также следствия овеществления диагностики. На самом деле оспаривать диагностические границы имеет смысл,

Таблица 2. «TRANSD», рекомендации по трансдиагностическим исследованиям в психиатрии

Transparent	Используйте прозрачное определение «золотого стандарта» (МКБ, DSM и др.), включая конкретные типы диагностики, официальные коды, первичные и вторичные диагнозы, диагностические интервью
Report	Укажите основной результат исследования, дизайн исследования и определение трансдиагностического концепта в аннотации и основном тексте
Appraise	Оцените концептуальную основу/подход трансдиагностического подхода: перекрестные диагнозы, дополнительные диагнозы, другие (объяснение)
Numerate	Перечислите диагностические категории, спектры и неклинические выборки, в которых трансдиагностический концепт тестируется, а затем проверяется
Show	Укажите преимущества трансдиагностического подхода по сравнению со специфическим диагностическим подходом с помощью специальных сравнительных анализов
Demonstrate	Продемонстрируйте обобщенность трансдиагностического концепта с помощью внешних проверочных исследований

только если вы предполагаете, что они существуют на каком-то онтологическом уровне.

Во-вторых, трансдиагностические подходы в значительной степени основаны на эпистемологической ошибке, которая вызывает иллюзию непрерывности¹⁴². Дефляция¹⁴³ и упрощение психопатологических явлений – введенных в последних версиях DSM и МКБ – для кратких, обычных, нетехнических описаний на языке непрофессионалов, превратили сложные симптомы и психические явления в феноменологические примитивы или однородные элементы¹⁴⁰. К примеру, существует только один тип депрессивного состояния, один вид тревоги, один вид заблуждения, и предполагается, что все эти состояния имеют одну и ту же феноменологическую структуру, когда они наблюдаются при разных психических расстройствах¹⁴⁰. Следовательно, психические расстройства, которые представляют собой совокупности таких элементов, теряют свои индивидуальные характеристики, и их клинические границы становятся размытыми¹⁴⁰.

Наглядным примером является использование психометрических шкал самоотчета, которые, что неудивительно, часто используются в трансдиагностических исследованиях, чтобы свести психопатологию к определенным элементам. Некоторые исследования измеряли тяжесть «специфического симптома депрессии»⁷⁸ у детей с помощью таких заявлений, как «Я грущу время от времени», «Мне грустно много раз» и «Мне грустно все время»⁷⁸. Тривиализация контекстуальной значимости этих утверждений¹⁴⁴ (существуют потенциально бесконечные причины, по которым можно чувствовать грусть) связана с лишением каких-либо феноменологических рамок (например, субъективная оценка грусти, уровня понимания, наличия экзистенциального отчаяния, восприятие времени)^{145,146}. Такой процесс упрощения превращает эти утверждения в автономные атомарные симптомы¹⁴⁷, которые становятся весьма размытыми и неспецифичными, в отличие от утверждения авторов, что они являются специфическими симптомами. Этот факт подтверждается эмпирически, и трансдиагностическая литература часто путала измерение психометрических показателей в неклинических образцах с клиническими симптомами и/или установленными психическими расстройствами.

В-третьих, наибольший интерес к трансдиагностическим исследованиям и их наибольший клинический вклад были связаны с разработкой протоколов эмоционально-ориентированной когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) (например, Единого протокола⁵⁸ для тревожных расстройств). Недавний метаанализ показал, что эти трансдиагностические методы лечения не имеют клинического превосходства по сравнению со специфическими для разных диагнозов методами лечения¹⁴⁸.

Хотя эти результаты и Унифицированный протокол представлены как прорыв, они снова больше похожи на повторное открытие. Фактически, психотерапия была широко трансдиагностической и движима психоаналитическим фокусом на основных эмоциональных проблемах (так

называемых невротических конфликтах) до 1980 года, когда DSM-III инициировал постепенное разделение психопатологии на психиатрические категории¹⁴⁹. Это привело к проявлению специфических для диагностики КПТ протоколов, которые позволили КПТ доминировать в психотерапевтическом ландшафте в течение более двух десятилетий¹⁴⁹. В этом контексте некоторые авторы истолковали Единый протокол как конец КПТ-центричного доминирования и как возрождение психодинамической психотерапии¹⁴⁹.

Этот обзор имеет некоторые ограничения. Из-за внутренней неоднородности в дизайне, методологии и рассматриваемой теме мы не смогли провести количественный анализ. Тем не менее, наша главная цель состояла в том, чтобы предоставить обширный, подробный обзор трансдиагностических исследований, а не производить сводные оценки. Кроме того, есть, скорее всего, другие исследования, в которых неявно использовали трансдиагностические подходы, но которые не были включены в этот обзор. Тем не менее, чтобы конструировать основные характеристики трансдиагностических исследований, этот обзор выборочно сфокусировался на тех исследованиях, которые явно признали трансдиагностические подходы в качестве основных отличительных черт в своих названиях.

В заключение: трансдиагностические исследования в психиатрии до настоящего времени были чрезмерно восторженными и некритичными, неоднородными, внутренне непоследовательными и преимущественно сосредоточенными на ограниченном подмножестве психических расстройств. Они основывались больше на переоткрытиях, чем на реальных инновациях, и на них явно влияют концептуальные предубеждения. Медицина всегда работала на основе постепенного эволюционного доказательного процесса, и, прежде чем отвергать проверенные временем и постепенно совершенствующиеся концепции, основанные на клинической традиции^{5,102}, необходима надежная и обоснованная альтернатива¹⁵⁰.

На сегодняшний день трансдиагностические подходы не дали существенного эмпирического клинического «мяса»¹³⁵, необходимого для того, чтобы случился достоверный сдвиг парадигмы⁵. Риск резкого усиления трансдиагностических подходов заключается в том, что можно выбросить ребенка с водой¹⁵¹ и потерять его в диагностической неопределенности, которая может быть вредной для пациентов и клиницистов⁵.

Трансдиагностические исследования обещали (слишком) много психиатрии. Надеемся, что этот обзор поможет следующему поколению трансдиагностических исследований дополнить, уточнить и улучшить – с меньшей вероятностью заменить^{5,136} – способ, которым в настоящее время классифицируются и лечатся психические расстройства.

Благодарность

Это исследование было поддержано премией Королевского колледжа Лондона за доверие к концепции от Совета медицинских исследований Великобритании (MC_PC_16048) П. ФусарПоли, М. Солми и Н. Брондино внесли одинаковый вклад в эту работу.

Библиография

- van den Tweel JG, Taylor CR. A brief history of pathology: preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline. *Virchows Arch* 2010;457:310.
- Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol Med* 2009;39:193541.
- Kendler KS. Classification of psychopathology: conceptual and historical background. *World Psychiatry* 2018;17:2412.
- Lawrie SM, O'Donovan MC, Saks E et al. Improving classification of psychoses. *Lancet Psychiatry* 2016;3:36774.
- Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:1212.
- Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. The ICD11 developmental field study of reliability of diagnoses of highburden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:17486.
- First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry* 2018;17:18795.
- Treccani Institute. <http://www.treccani.it/vocabolario/trans/>
- Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003;361:40716.
- Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment. *Behav Res Ther* 2003;41:50928.
- Norton PJ, Hayes SA, Hope DA. Effects of a transdiagnostic group treatment for anxiety on secondary depression. *Depress Anxiety* 2004;20:198202.
- Norton PJ, Philipp LM. Transdiagnostic approaches to the treatment of anxiety disorders: a quantitative review. *Psychotherapy* 2008;45:21426.
- Norton PJ, Hope DA. Preliminary evaluation of a broadspectrum cognitivebehavioral group therapy for anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2005;36:7997.
- Clark DA. Cognitive behavioral therapy for anxiety and depression: possibilities and limitations of a transdiagnostic perspective. *Cogn Behav Ther* 2009;38(Suppl. 1):2934.
- Newby JM, McKinnon A, Kuyken W et al. Systematic review and meta-analysis of transdiagnostic psychological treatments for anxiety and depressive disorders in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2015;40:91110.
- Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:11937.
- Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:2835.
- Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a cross cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:2435.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:100612.
- Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network metaanalysis. *Lancet* 2016;388:88190.
- Mansell M, Harvey A, Watkins E et al. Conceptual foundations of the transdiagnostic approach to CBT. *J Cogn Psychother* 2009;23:619.
- SauerZavala S, Gutner CA, Farchione TJ et al. Current definitions of "transdiagnostic" in treatment development: a search for consensus. *Behav Ther* 2017;48:12838.
- van Dijk SDM, Bouman R, Lam J et al. Outcome of day treatment for older adults with affective disorders: an observational prepost design of two transdiagnostic approaches. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:5106.
- Dear BF, Fogliati VJ, Fogliati R et al. Transdiagnostic internetdelivered cognitivebehaviour therapy (CBT) for adults with functional gastrointestinal disorders (FGID): a feasibility open trial. *J Psychosom Res* 2018;108:619.
- Talkovsky AM, Paulus DJ, Kuang F et al. Quality of life outcomes following transdiagnostic group cognitivebehavioral therapy for anxiety. *Int J Cogn Ther* 2017;10:93114.
- Talkovsky AM, Green KL, Osegueda A et al. Secondary depression in transdiagnostic group cognitive behavioral therapy among individuals diagnosed with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:5664.
- Smith AH, Paulus DJ, Norton PJ. Transdiagnostic assessment of anxiety symptoms using the Anxiety Disorder Diagnostic Questionnaire weekly version. *Anxiety Stress Coping* 2017;30:96106.
- Pitman SR, Hilsenroth MJ, Weinberger J et al. Psychotherapy technique related to changes in anxiety symptoms with a transdiagnostic sample. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:42735.
- Hamblen JL, Norris FH, Symon KA et al. Cognitive behavioral therapy for postdisaster distress: a promising transdiagnostic approach to treating disaster survivors. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* 2017;9:1306.
- Gros DF, Szafranski DD, Shead SD. A real world dissemination and implementation of transdiagnostic behavior therapy (TBT) for veterans with affective disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:727.
- Espejo EP, Gorlick A, Castriotta N. Changes in threatrelated cognitions and experiential avoidance in groupbased transdiagnostic CBT for anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:6571.
- Talkovsky AM, Norton PJ. Intolerance of uncertainty and transdiagnostic group cognitive behavioral therapy for anxiety. *J Anxiety Disord* 2016;41:10814.
- McEvoy PM, ErcegHurn DM. The search for universal transdiagnostic and transtherapy change processes: evidence for intolerance of uncertainty. *J Anxiety Disord* 2016;41:96107.
- Kristjansdottir H, Salkovskis PM, Sigurdsson BH et al. Transdiagnostic cognitive behavioural treatment and the impact of comorbidity: an open trial in a cohort of primary care patients. *Nord J Psychiatry* 2016;70:21523.
- Ito M, Horikoshi M, Kato N et al. Transdiagnostic and transcultural: pilot study of unified protocol for depressive and anxiety disorders in Japan. *Behav Ther* 2016;47:41630.
- Hadjistavropoulos HD, Nugent MM, Alberts NM et al. Transdiagnostic Internetdelivered cognitive behaviour therapy in Canada: an open trial comparing results of a specialized online clinic and nonspecialized community clinics. *J Anxiety Disord* 2016;42:1929.
- Asnaani A, Kaczurkin AN, Tannahill H et al. Moderators of change in social anxiety during CBT in a transdiagnostic, naturalistic treatment-seeking sample. *J Exper Psychopathol* 2016;7:65570.
- Talkovsky AM, Norton PJ. Mediators of transdiagnostic group cognitive behavior therapy. *J Anxiety Disord* 2014;28:91924.
- Queen AH, Barlow DH, EhrenreichMay J. The trajectories of adolescent anxiety and depressive symptoms over the course of a transdiagnostic treatment. *J Anxiety Disord* 2014;28:51121.
- Newby JM, Mewton L, Williams AD et al. Effectiveness of transdiagnostic internet cognitive behavioural treatment for mixed anxiety and depression in primary care. *J Affect Disord* 2014;165:4552.
- Gros DF. Development and initial evaluation of Transdiagnostic Behavior Therapy (TBT) for veterans with affective disorders. *Psychiatry Res* 2014;220:27582.
- Bullis JR, Fortune MR, Farchione TJ et al. A preliminary investigation of the longterm outcome of the Unified Protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *Compr Psychiatry* 2014;55:19207.
- Boswell JF, Farchione TJ, SauerZavala S et al. Anxiety sensitivity and interoceptive exposure: a transdiagnostic construct and change strategy. *Behav Ther* 2013;44:41731.
- Bilek EL, EhrenreichMay J. An open trial investigation of a transdiagnostic group treatment for children with anxiety and depressive symptoms. *Behav Ther* 2012;43:88797.
- Norton PJ. An open trial of a transdiagnostic cognitivebehavioral group therapy for anxiety disorder. *Behav Ther* 2008;39:24250.
- Norton PJ, Hayes SA, Springer JR. Transdiagnostic cognitive-behavioral group therapy for anxiety: outcome and process. *Int J Cogn Ther* 2008;1:26679.
- Norton PJ, Barrera TL, Mathew AR et al. Effect of transdiagnostic CBT for anxiety disorders on comorbid diagnoses. *Depress Anxiety* 2013;30:16873.
- Capobianco L, Reeves D, Morrison AP et al. Group metacognitive therapy vs. mindfulness meditation therapy in a transdiagnostic patient sample: a randomised feasibility trial. *Psychiatry Res* 2018;259:55461.
- Zwerenz R, Becker J, Johansson R et al. Transdiagnostic, psychodynamic webbased selfhelp intervention following inpatient psychotherapy: results of a feasibility study and randomized controlled trial. *JMIR Mental Health* 2017;4:e41.
- Zemestani M, Imani M, Ottaviani C. A preliminary investigation on the effectiveness of unified and transdiagnostic cognitive behavior therapy for patients with comorbid depression and anxiety. *Int J Cogn Ther* 2017;10:17585.

51. Sharma P, Mehta M, Sagar R. Efficacy of transdiagnostic cognitive-behavioral group therapy for anxiety disorders and headache in adolescents. *J Anxiety Disord* 2017;46:7884.
52. Schroder J, Jelinek L, Moritz S. A randomized controlled trial of a transdiagnostic Internet intervention for individuals with panic and phobias – One size fits all. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2017;54:1724.
53. Riccardi CJ, Korte KJ, Schmidt NB. False Safety Behavior Elimination Therapy: a randomized study of a brief individual transdiagnostic treatment for anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2017;46:3545.
54. Maia A, Sanford J, Boettcher H et al. Improvement in quality of life and sexual functioning in a comorbid sample after the unified protocol transdiagnostic group treatment. *J Psychiatr Res* 2017;93:306.
55. LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2017;52:4352.
56. Ellard KK, Bernstein EE, Hearing C et al. Transdiagnostic treatment of bipolar disorder and comorbid anxiety using the Unified Protocol for Emotional Disorders: a pilot feasibility and acceptability trial. *J Affect Disord* 2017;219:20921.
57. Berger T, Urech A, Krieger T et al. Effects of a transdiagnostic unguided Internet intervention ('velibra') for anxiety disorders in primary care: results of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2017;47:6780.
58. Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:87584.
59. McIntosh VVW, Jordan J, Carter JD et al. Psychotherapy for transdiagnostic binge eating: a randomized controlled trial of cognitive-behavioural therapy, appetite-focused cognitive-behavioural therapy, and schema therapy. *Psychiatry Res* 2016;240:41220.
60. Fogliati VJ, Dear BF, Staples LG et al. Disorderspecific versus transdiagnostic and clinicianguided versus selfguided internetdelivered treatment for panic disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;39:88102.
61. Dear BF, Staples LG, Terides MD et al. Transdiagnostic versus disorderspecific and clinicianguided versus selfguided internetdelivered treatment for social anxiety disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2016;42:3044.
62. Titov N, Dear BF, Staples LG et al. Disorderspecific versus transdiagnostic and clinicianguided versus selfguided treatment for major depressive disorder and comorbid anxiety disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2015;35:88102.
63. Dear BF, Staples LG, Terides MD et al. Transdiagnostic versus disorderspecific and clinicianguided versus selfguided internetdelivered treatment for generalized anxiety disorder and comorbid disorders: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord* 2015;36:6377.
64. Ebert D, Tarnowski T, Gollwitzer M et al. A transdiagnostic internet-based maintenance treatment enhances the stability of outcome after inpatient cognitive behavioral therapy: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2013;82:24656.
65. Norton PJ, Barrera TL. Transdiagnostic versus diagnosis-specific CBT for anxiety disorders: a preliminary randomized controlled noninferiority trial. *Depress Anxiety* 2012;29:87482.
66. Norton PJ. A randomized clinical trial of transdiagnostic cognitive-behavioral treatments for anxiety disorder by comparison to relaxation training. *Behav Ther* 2012;43:50617.
67. Farchione TJ, Fairholme CP, Ellard KK et al. Unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2012;43:66678.
68. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA et al. Transdiagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a twosite trial with 60week followup. *Am J Psychiatry* 2009;166:3119.
69. Pellizzer ML, Waller G, Wade TD. Body image flexibility: a predictor and moderator of outcome in transdiagnostic outpatient eating disorder treatment. *Int J Eat Disord* 2018;51:36872.
70. Wigman JTW, de Vos S, Wichers M et al. A transdiagnostic network approach to psychosis. *Schizophr Bull* 2017;43:12232.
71. Shinn AK, Bolton KW, Karmacharya R et al. McLean OnTrack: a transdiagnostic program for early intervention in firstepisode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2017;11:8390.
72. Platt JM, Colich NL, McLaughlin KA et al. Transdiagnostic psychiatric disorder risk associated with early age of menarche: a latent modeling approach. *Compr Psychiatry* 2017;79:709.
73. FusarPoli 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;74:493500.
74. Philip NS, Tyrka AR, Albright SE et al. Early life stress predicts thalamic hyperconnectivity: a transdiagnostic study of global connectivity. *J Psychiatr Res* 2016;79:93100.
75. Conway CC, Starr LR, Espejo EP et al. Stress responsivity and the structure of common mental disorders: transdiagnostic internalizing and externalizing dimensions are associated with contrasting stress appraisal biases. *J Abnorm Psychol* 2016;125:107989.
76. Latack JA, RodriguezSeijas C, Stohl M et al. Transdiagnostic psychopathology mediates the relationship between childhood sexual abuse and HIV/AIDS and other sexually transmitted infections in adulthood. *Compr Psychiatry* 2015;62:719.
77. Starr LR, Conway CC, Hammen CL et al. Transdiagnostic and disorderspecific models of intergenerational transmission of internalizing pathology. *Psychol Med* 2014;44:16172.
78. McLaughlin KA, Aldao A, Wisco BE et al. Rumination as a transdiagnostic factor underlying transitions between internalizing symptoms and aggressive behavior in early adolescents. *J Abnorm Psychol* 2014;123:1323.
79. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Expanding stress generation theory: test of a transdiagnostic model. *J Abnorm Psychol* 2012;121:75466.
80. McFarlane T, Olmsted MP, Trottier K. Timing and prediction of relapse in a transdiagnostic eating disorder sample. *Int J Eat Disord* 2008;41:58793.
81. Wade TD, Bergin JL, Martin NG et al. A transdiagnostic approach to understanding eating disorders. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:51017.
82. McEvoy PM, Hyett MP, Ehrling T et al. Transdiagnostic assessment of repetitive negative thinking and responses to positive affect: structure and predictive utility for depression, anxiety, and mania symptoms. *J Affect Disord* 2018;232:37584.
83. Newby JM, Mewton L, Andrews G. Transdiagnostic versus disorder specific internetdelivered cognitive behaviour therapy for anxiety and depression in primary care. *J Anxiety Disord* 2017;46:2534.
84. Lee RSC, Hermens DF, Scott J et al. A transdiagnostic study of education, employment, and training outcomes in young people with mental illness. *Psychol Med* 2017;47:206170.
85. Hankin BL, Davis EP, Snyder H et al. Temperament factors and dimensional, latent bifactor models of child psychopathology: transdiagnostic and specific associations in two youth samples. *Psychiatr Res* 2017;252:13946.
86. Gibson LE, Cooper S, Reeves LE et al. The association between traumatic life events and psychological symptoms from a conservative, transdiagnostic perspective. *Psychiatry Res* 2017;252:704.
87. Chasson GS, Bello MS, Luxon AM et al. Transdiagnostic emotional vulnerabilities linking obsessivecompulsive and depressive symptoms in a communitybased sample of adolescents. *Depress Anxiety* 2017;34:7619.
88. Morris L, Mansell W, Emsley R et al. Prospective cohort feasibility study of a transdiagnostic group intervention for common mental health problems: The Take Control Course. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2016;89:16380.
89. Holliday SB, Pedersen ER, Leventhal AM. Depression, posttraumatic stress, and alcohol misuse in young adult veterans: the transdiagnostic role of distress tolerance. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:34855.
90. Thibodeau MA, Carleton RN, McEvoy PM et al. Developing scales measuring disorderspecific intolerance of uncertainty (DSIU): a new perspective on transdiagnostic. *J Anxiety Disord* 2015;31:4957.
91. TangSmith E, Johnson SL, Chen S. The dominance behavioural system: a multidimensional transdiagnostic approach. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2015;88:394411.
92. Cameron C, Kaplan RA, Rossell SL. An investigation of a novel transdiagnostic model of delusions in a group with positive schizotypal symptoms. *Cogn Neuropsychiatry* 2014;19:285304.
93. Bohnke JR, Lutz W, Delgadillo J. Negative affectivity as a transdiagnostic factor in patients with common mental disorders. *J Affect Disord* 2014;166:2708.
94. Johnson SL, Carver CS, Joormann J. Impulsive responses to emotion as a transdiagnostic vulnerability to internalizing and externalizing symptoms. *J Affect Disord* 2013;150:8728.
95. Hoiles KJ, Egan SJ, Kane RT. The validity of the transdiagnostic cognitive behavioural model of eating disorders in predicting dietary restraint. *Eating Behav* 2012;13:1236.

96. Innis SM, Birmingham CL, Harbottle EJ. Are plasma homocysteine and methionine elevated when binge and purging behavior complicates anorexia nervosa? Evidence against the transdiagnostic theory of eating disorders. *Eat Weight Disord* 2009;14:e1849.
97. Brown GP, Roach A, Irving L et al. Personal meaning: a neglected transdiagnostic construct. *Int J Cogn Ther* 2008;1:22336.
98. Bentall RP, Rouse G, Kinderman P et al. Paranoid delusions in schizophrenia spectrum disorders and depression – the transdiagnostic role of expectations of negative events and negative self-esteem. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:37583.
99. Maia A, Nardi AE, Cardoso A. The utilization of unified protocols in behavioral cognitive therapy in transdiagnostic group subjects: a clinical trial. *J Affect Dis* 2015;172:17983.
100. Bentall RP, Rowse G, Shryane N et al. The cognitive and affective structure of paranoid delusions: a transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:23647.
101. CorralFrias NS, Nikolova YS, Michalski LJ et al. Stress-related anhedonia is associated with ventral striatum reactivity to reward and transdiagnostic psychiatric symptomatology. *Psychol Med* 2015;45:260517.
102. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM et al. The 'continuum of psychosis': scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry* 2010;197:4235.
103. Pietrzak RH, Naganawa M, Huang YY et al. Association of in vivo kappa opioid receptor availability and the transdiagnostic dimensional expression of traumarelated psychopathology. *JAMA Psychiatry* 2014;71:126270.
104. Nota JA, Coles ME. Shorter sleep duration and longer sleep onset latency are related to difficulty disengaging attention from negative emotional images in individuals with elevated transdiagnostic repetitive negative thinking. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2018;58:11422.
105. Ciaramidaro A, Bolte S, Schlitt S et al. Transdiagnostic deviant facial recognition for implicit negative emotion in autism and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:26475.
106. Stanton K, Rozek DC, StasikO'Brien SM et al. A transdiagnostic approach to examining the incremental predictive power of emotion regulation and basic personality dimensions. *J Abnorm Psychol* 2016;125:96075.
107. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Optimizing prediction of psychosocial and clinical outcomes with a transdiagnostic model of personality disorder. *J Pers Disord* 2016;30:54566.
108. Sabharwal A, Szekely A, Kotov R et al. Transdiagnostic neural markers of emotion/cognition interaction in psychotic disorders. *J Abnorm Psychol* 2016;125:90722.
109. Samtani S, McEvoy PM, Mahoney AEJ et al. Examining a transdiagnostic measure of repetitive thinking in depressed, formerly depressed and neverdepressed individuals. *J Affect Disord* 2018;229:51522.
110. Pietrzak RH, Rosenheck RA, Cramer JA et al. Elucidating the transdiagnostic dimensional structure of traumarelated psychopathology: findings from VA cooperative study 504 risperidone treatment for military service related chronic post traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2015;172:3316.
111. Grisanzio KA, GoldsteinPiekarski AN, Wang MY et al. Transdiagnostic symptom clusters and associations with brain, behavior, and daily function in mood, anxiety, and trauma disorders. *JAMA Psychiatry* 2018;75:2019.
112. Sheffield JM, Kandala S, Tamminga CA et al. Transdiagnostic associations between functional brain network integrity and cognition. *JAMA Psychiatry* 2017;74:60513.
113. MacNamara A, Klumpp H, Kennedy AE et al. Transdiagnostic neural correlates of affective face processing in anxiety and depression. *Depress Anxiety* 2017;34:62131.
114. Keil V, Asbrand J, TuschenCaffier B et al. Children with social anxiety and other anxiety disorders show similar deficits in habitual emotional regulation: evidence for a transdiagnostic phenomenon. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:74957.
115. Jauhar S, Nour MM, Veronese M et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:120613.
116. Gong QY, Hu XY, PetterssonYeo W et al. Networklevel dysconnectivity in drugnaive firstepisode psychosis: dissociating transdiagnostic and diagnosis-specific alterations. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:93340.
117. Feldker K, Heitmann CY, Neumeister P et al. Transdiagnostic brain responses to disorderrelated threat across four psychiatric disorders. *Psychol Med* 2017;47:73043.
118. Chen X, Liu C, He H et al. Transdiagnostic differences in the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia. *J Affect Disord* 2017;217:11824.
119. Sunderland M, Carragher N, Chapman C et al. The shared and specific relationships between exposure to potentially traumatic events and transdiagnostic dimensions of psychopathology. *J Anxiety Disord* 2016;38:1029.
120. Bedwell JS, Butler PD, Chan CC et al. Transdiagnostic psychiatric symptoms related to visual evoked potential abnormalities. *Psychiatry Res* 2015;230:26270.
121. Spielberg JM, Miller GA, Warren SL et al. Transdiagnostic dimensions of anxiety and depression moderate motivationrelated brain networks during goal maintenance. *Depress Anxiety* 2014;31:80513.
122. McEvoy PM, Thibodeau MA, Asmundson GJG. Trait repetitive negative thinking: a brief transdiagnostic assessment. *J Exper Psychopathol* 2014;5:38298.
123. Hagenaaers MA, van Minnen A, Hoogduin CAL et al. A transdiagnostic comparison of trauma and panic memories in PTSD, panic disorder, and healthy controls. *J Behav Ther Exper Psychiatry* 2009;40:41222.
124. Corcoran R, Rowse G, Moore R et al. A transdiagnostic investigation of 'theory of mind' and 'jumping to conclusions' in patients with persecutory delusions. *Psychol Med* 2008;38:157783.
125. Goldschmidt AB, Crosby RD, Cao L et al. Network analysis of pediatric eating disorder symptoms in a treatmentseeking, transdiagnostic sample. *J Abnorm Psychol* 2018;127:25164.
126. Forbush KT, Hagan KE, Kite BA et al. Understanding eating disorders within internalizing psychopathology: a novel transdiagnostic, hierarchicaldimensional model. *Compr Psychiatry* 2017;79:4052.
127. RodriguezSeijas C, Stohl M, Hasin DS et al. Transdiagnostic factors and mediation of the relationship between perceived racial discrimination and mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:70613.
128. Vann A, Strodl E, Anderson E. The transdiagnostic nature of metacognitions in women with eating disorders. *Eat Disord* 2014;22:30620.
129. Curzio O, Maestro S, Rossi G et al. Transdiagnostic vs. disorder-focused perspective in children and adolescents with eating disorders: findings from a large multisite exploratory study. *Eur Psychiatry* 2018;49:8193.
130. Reininghaus U, Bohnke JR, Hosang G et al. Evaluation of the validity and utility of a transdiagnostic psychosis dimension encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2016;209:10713.
131. Hsu KJ, Beard C, Rifkin L et al. Transdiagnostic mechanisms in depression and anxiety: the role of rumination and attentional control. *J Affect Disord* 2015;188:227.
132. McEvoy PM, Watson H, Watkins ER et al. The relationship between worry, rumination, and comorbidity: evidence for repetitive negative thinking as a transdiagnostic construct. *J Affect Disord* 2013;151:31320.
133. McEvoy PM, Mahoney AEJ. Intolerance of uncertainty and negative metacognitive beliefs as transdiagnostic mediators of repetitive negative thinking in a clinical sample with anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2013;27:21624.
134. Zimmerman M, Morgan T, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2018;17:25875.
135. Tyrer P. Dimensions fit the data, but can clinicians fit the dimensions? *World Psychiatry* 2018;17:2956.
136. Fulford K, Handa A. Categorical and/or continuous? Learning from vascular surgery. *World Psychiatry* 2018;13:3045.
137. Strickland CM, Hopwood CJ, Bornovalova MA et al. Categorical and dimensional conceptions of personality pathology in DSM5: toward a model based synthesis. *J Pers Disord* (in press).
138. Jauhar S, Krishnadas R, Nour MM et al. Is there a symptomatic distinction between the affective psychoses and schizophrenia? A machine learning approach. *Schizophr Res* 2018;202:2417.
139. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
140. Parnas J. Differential diagnosis and current polythetic classification. *World Psychiatry* 2015;14:2847.
141. Jablensky A. The dialectic of quantity and quality in psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:3001.

142. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:1267.
143. Zachar P. Quantitative classification as (re)descriptive psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:2945.
144. FusarPoli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:68792.
145. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014;13:467.
146. Ghaemi SN. Feeling and time: the phenomenology of mood disorders, depressive realism, and existential psychotherapy. *Schizophr Bull* 2007;33:12230.
147. Parnas J. Delusions, epistemology and phenophobia. *World Psychiatry* 2015;14:1745.
148. Pearl SB, Norton PJ. Transdiagnostic versus diagnosis specific cognitive behavioural therapies for anxiety: a metaanalysis. *J Anxiety Disord* 2017;46:1124.
149. RoyByrne P. Transdiagnostic cognitive behavioral therapy and the return of the repressed. *JAMA Psychiatry* 2017;74:8678.
150. Reed GM. HiTOP must meet the use requirements of the ICD before it can aspire to replace it. *World Psychiatry* 2018;17:2978.
151. Wittchen H, BeesdoBaum K. "Throwing out the baby with the bath-water"? Conceptual and methodological limitations of the HiTOP approach. *World Psychiatry* 2018;17:2989.

DOI: 10.1002/wps.20631

Долгосрочная эффективность пероральных форм антипсихотиков второго поколения у пациентов с шизофренией и связанных с ней расстройствами: систематический обзор и метаанализ прямых сравнительных исследований

Taishiro Kishimoto¹⁻⁴, Katsuhiko Hagi^{2,5}, Masahiro Nitta⁵, John M. Kane²⁻⁴, Christoph U. Correll^{2-4,6}

¹Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan;

²Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, New York, NY, USA;

³Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York, NY, USA;

⁴Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, NY, USA;

⁵Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan;

⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

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

Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 2019; 18(2): 208–224

Резюме

Антипсихотики второго поколения (АВП) рекомендованы в качестве поддерживающей терапии при шизофрении. Тем не менее, сравнительная долгосрочная эффективность среди АВП неясна. Мы предлагаем систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований продолжительностью ≥ 6 месяцев, сравнивающие АВП напрямую (head-to-head) при шизофрении и связанных с ней расстройствах. Первичным результатом было прерывание терапии по всем причинам. Вторичные результаты включали эффективность и переносимость, т.е. психопатологические проявления, прерывание терапии в связи с неэффективностью и непереносимостью, рецидивы, госпитализации, ремиссии, функционирование, качество жизни и нежелательные явления. С помощью моделей со случайными эффектами были рассчитаны объединенный относительный риск и стандартизованная разность средних. В 59 исследованиях ($N=45787$), длящихся $47,4 \pm 32,1$ недели (диапазон 24–186), не было выявлено последовательного превосходства каких-либо АВП по эффективности и переносимости. Что касается прерывания терапии по любым причинам, клозапин, оланзапин и рисперидон значительно ($p < 0,05$) превосходили несколько других АВП, в то время как кветиапин уступал нескольким другим АВП. В отношении психопатологических проявлений клозапин и оланзапин превосходили несколько других АВП, в то время как кветиапин и ziprasidon уступали нескольким другим АВП. Данные по другим результатам эффективности были скудными. В отношении прекращения приема препаратов вследствие непереносимости, рисперидон превосходил, а клозапин уступал нескольким другим АВП. По показателю увеличения массы тела оланзапин был хуже в сравнении со всеми АВП, кроме клозапина, и рисперидон был достоверно хуже, чем несколько других АВП. Что касается увеличения уровня пролактина, рисперидон и амисульприд были значительно хуже, чем несколько других АВП. В отношении паркинсонизма оланзапин превосходил рисперидон, без существенных различий по акатизии. Что касается седации и сонливости, клозапин и кветиапин были значительно хуже, чем некоторые другие АВП. Таким образом, определены различные долгосрочные модели эффективности и переносимости АВП. Долгосрочные профили рисков и преимуществ конкретных АВП должны быть использованы в индивидуальном подходе к пациентам для оптимизации результатов поддерживающего лечения.

Ключевые слова: антипсихотики второго поколения, поддерживающая терапия, рандомизированные контролируемые исследования, прерывание терапии, эффективность, переносимость, клозапин, оланзапин, рисперидон.

Шизофрения – психическое расстройство, течение которого обычно характеризуется неоднократными рецидивами, а также ухудшением психопатологической симптоматики и социального функционирования, что требует поддерживающей терапии¹⁻³. Антипсихотики эффективны для профилактики рецидивов у пациентов, как с хроническим течением, так и первым эпизодом^{4,5}, снижая риск рецидива в 2-6 раз по сравнению с отсутствием лечения антипсихотиками^{2,4-6}.

Предыдущий метаанализ нашей группы был посвящен сравнению антипсихотиков второго поколения (АВП) с антипсихотиками первого поколения (АПП), где было выявлено, что первые как класс превосходят последние в отношении профилактики рецидивов, прерывания терапии по всем причинам и других связанных с рецидивом исходов³.

Несмотря на важное значение долгосрочного лечения при шизофрении, при котором показатели преимуществ и

рисков лекарственных препаратов могут отличаться от таковых при купирующей терапии, в настоящее время не существует комплексного метаанализа сравнительной долгосрочной эффективности и безопасности пероральных АВП⁷.

Хотя в одном метаанализе исследований поддерживающей терапии сравнивались антипсихотики с плацебо², косвенные сравнения с использованием плацебо в качестве общего компаратора не являются окончательными⁸. Кроме того, метаанализ множества видов лечения, который включает косвенные сравнения, необязательно идеален, особенно когда количество исследований, сравнивающих антипсихотики напрямую, ограничено и когда однородность этих исследований не может быть гарантирована⁹.

Знания о сравнительной эффективности и переносимости АВП при длительном лечении шизофрении имеют важное значение⁷. В частности, различия в риске побочных эффектов⁹⁻¹¹, некоторые могут усиливаться со временем,

необходимо сопоставлять с потенциальными различиями в долгосрочной эффективности.

Здесь мы сообщаем о результатах первого комплексного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих два или более АВП напрямую (head-to-head) при долгосрочном лечении шизофрении, с целью оценки сравнительной эффективности и безопасности этих препаратов.

МЕТОДЫ

Метаанализ был проведен согласно рекомендациям PRISMA¹².

Поиск и критерии включения

Поиск был произведен без ограничений по языку по базам: MEDLINE/PubMed, Cochrane library, ISI Web of Science, PsycINFO, CINAHL и US National Institutes of Health clinical trials registry (<http://www.clinicaltrials.gov>). Следующие поисковые термины были использованы: antipsychotic(s); neuroleptic(s); названия АВП; schizophrenia; random, randomly, randomized; и maintenance, relapse, discontinuation или long-term. Последний поиск был выполнен 29 октября 2018 года. После поиска по базам данных был произведен ручной поиск по библиографиям соответствующих исследований и обзоров. С авторами и компаниями связывались для предоставления недостающей информации и неопубликованных данных.

Мы включили рандомизированные, прямые (head-to-head) сравнительные исследования оральных форм АВП у взрослых с шизофренией или шизоаффективным расстройством, в которых сообщалось о прерывании терапии, о времени рандомизации (во время купирующей или поддерживающей фазы). Поскольку мы стремились сосредоточить внимание на сравнительной долгосрочной эффективности АВП, мы включали только исследования head-to-head продолжительностью ≥ 6 месяцев.

Мы исключили исследования, в которых было $>20\%$ пациентов без диагноза «шизофрения/шизоаффективное расстройство». Учитывая, что пролонгированные инъекционные формы улучшают приверженность терапии и тем самым влияют на долгосрочные исходы^{13,14}, мы исключили исследования пролонгированных антипсихотиков.

Поиск, отбор литературы и извлечение данных проводились независимо ≥ 2 рецензентами (КН, МН, ТК, СС). Разногласия разрешались на основе консенсуса.

Показатели результатов

Первичным результатом было прекращение приема терапии по всем причинам к концу исследования.

Вторичные результаты включали: а) изменение баллов психопатологической симптоматики по шкалам Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) или Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) (смешанные модели или данные последнего проведенного наблюдения были в приоритете над анализом наблюдаемых случаев); б) прекращение терапии в связи с неэффективностью (по информации авторов оригинальных исследований); в) прекращение терапии в связи с непереносимостью (по информации авторов оригинальных исследований); г) рецидивы (по информации авторов оригинальных исследований); д) госпитализации; е) ремиссии (по информации авторов оригинальных исследований); ж) оценку функционирования; з) качество жизни; и) нежелательные явления.

Нежелательные явления включали: повышение массы тела (как изменение от исходного или соотношение паци-

ентов с клинически значимым увеличением); увеличение уровня пролактина (как изменение от исходного или соотношение пациентов с гиперпролактинемией); двигательные побочные эффекты, включая паркинсонизм (который оценивали по шкале Simpson-Angus Rating Scale или при применении холинолитических препаратов), акатизию и дискинезию; седацию и/или сонливость.

Анализ данных

АВП сравнивались отдельно для каждого показателя. Мы применили «once-randomized-analyzed» intent-to-treat (ITT) анализ в конечной точке. В исследованиях, которые оценивали пациентов даже после того, как они прекращали принимать первоначально назначенное лекарство в течение периода исследования, мы проанализировали первичный результат, основанный только на первом лекарстве, но для вторичных результатов мы извлекли и проанализировали данные по выборке ITT.

С помощью моделей случайных эффектов¹⁵ были рассчитаны объединенный относительный риск (ОР) и стандартизованная разность средних (CPC) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Значения $OR < 1$ указывают на превосходство первого АВП по отрицательным результатам (таким как прекращение приема терапии по всем причинам, рецидив, прекращение приема терапии в связи с неэффективностью и непереносимостью), в то время как значения $OR > 1$ указывают на превосходство по единственному положительному результату – ремиссии. Для простоты мы скорректировали размеры эффекта, так что $CPC < 0$ указывает на превосходство первого АВП, независимо от того, является ли более низкое значение (например, психопатологической симптоматики) или более высокое значение (например, функционирования, качества жизни) положительным результатом.

Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), вычислялось, когда различия по категорийным результатам были значительными. Гетерогенность изучалась только при анализе ≥ 2 исследований с использованием критерия хи-квадрат ($p < 0,1$ указывает на статистически значимую гетерогенность)¹⁶ и статистики I^2 ($I^2 \geq 50\%$ указывает на статистически значимую гетерогенность)¹⁷. Для оценки качества исследования мы использовали шкалу Jadad¹⁸, которая дает суммарный балл для анализа чувствительности.

Кроме того, были проведены анализы подгрупп по первичному результату (при наличии ≥ 2 исследований), направленные на выявление потенциальных модераторов, методологических систематических ошибок и на возможность обобщения результатов на клинически релевантные субпопуляции или экспериментальные группы. В анализ подгрупп были включены: а) рандомизация по моменту времени (острая фаза или фаза поддерживающей терапии); б) финансовая поддержка (спонсоры конкретных препаратов или научные учреждения в качестве спонсора); в) качество исследования (высокое или низкое по баллу шкалы Jadad)¹⁸; г) ослепление (открытое, или простое слепое, или двойное слепое); д) местонахождение (международное/США/Европа/Азия); е) дозировка (фиксированная или изменяющаяся); ж) первый эпизод расстройства или хронический пациент.

Программное обеспечение Comprehensive Meta-Analysis, версия 3 (Biostat, NJ, США), использовалось для проведения всех двусторонних анализов с альфа=0,05 без корректировок для множественных сравнений. Систематические ошибки публикации оценивались с помощью воронкообразного графика, регрессионного теста Egger¹⁹ и метода «trim and fill»²⁰ для первичного результата при анализе ≥ 3 исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поиск и характеристики исследований

В общей сложности 8611 исследований было выявлено (рис. 1). После удаления 152 дубликатов мы исключили 7823 из оставшихся 8459 ссылок, основываясь на прочтении названий/резюме. После прочтения полнотекстовых вариантов 113 оставшихся статей 54 были исключены по причинам: неподходящие участники исследований (N=17), обзор/редакционная статья (N=11), отсутствие пригодных для использования данных (N=10), неподходящее лечение (N=6), краткосрочные исследования (N=4), отсутствие/неадекватная рандомизация (N=3), и абстракты исследований для конференций, которые уже были включены (N=3).

В целом, мы включили 63 статьи²¹⁻⁸³ (59 рандомизированных исследований) с 45 787 участниками (медиана: 255 участников/исследование, диапазон: от 12 до 18 154) (таблица 1). Средний возраст участников составил 37,6±7,0 года; 62,1±13,3% были мужского пола и 61,1±28,8% – белые. Средняя продолжительность исследований составила 47,4±32,1 недели (диапазон: 24-186).

Сорок шесть исследований включали пациентов с несколькими эпизодами, восемь – исключительно пациентов с первым эпизодом, четыре – исключительно резистентных к лечению пациентов (все изучали клозапин), и в одном не сообщалось о количестве эпизодов у включенных пациентов⁷⁹. Тридцать четыре исследования были двойными слепыми, 20 – открытыми, а в пяти были «слепые» рецензенты. Сорок исследований были спонсированы фармацевтическими компаниями, 18 финансировались государством, и в одном был неясен вопрос финансирования⁷⁷.

Количество исследований с каждым отдельным АВП составило: оланзапин – 43, рисперидон – 27, кветиапин –

15, zipрасидон – 12, арипипразол – 12, клозапин – 8, амисульприд – 4, асенапин – 4, луразидон – 2, палиперидон – 2, блонансерин – 1, карипразин – 1 и сертиндол – 1.

В 39 (66,1%) исследованиях пациенты были рандомизированы в острой фазе, в восемнадцати (30,5%) – в фазе поддерживающей терапии, для двух исследований время рандомизации неизвестно (3,4%)^{60,64}. В двух исследованиях^{33,76} согласно дизайну пациенты, стабилизированные на препарате А, были рандомизированы для продолжения лечения или смены препарата на препарат В. В двух исследованиях^{70,75} был «натуралистический» дизайн, при котором возможна смена изначально назначенного препарата.

В одиннадцати исследованиях сообщалось о рецидивах и в шести – о ремиссиях в качестве результатов. Определение рецидива было различным и совпадало только в двух исследованиях^{28,47}. В трех из шести исследований, содержащих информацию о ремиссии, использовались критерии Andreasen и соавт.⁸⁴.

Первичный результат: прерывание терапии по всем причинам

Показатели объединенного размера эффекта пар АВП относительно прерывания терапии по всем причинам среди 59 исследований показаны на рис. 2.

Показатели прерывания терапии по всем причинам у клозапина были значительно ниже в сравнении с кветиапином (одно исследование, N=64, ОР=0,59, 95% ДИ: 0,42-0,83, p=0,002) и рисперидоном (четыре исследования, N=216, ОР=0,74, 95% ДИ: 0,57-0,95, p=0,020, I²=5,1%). Указанные показатели для оланзапина были значительно ниже по сравнению с палиперидоном (одно исследование, N=459, ОР=0,64, 95% ДИ: 0,46-0,90, p=0,010), кветиапином (восемь исследований, N=1942, ОР=0,79, 95% ДИ:

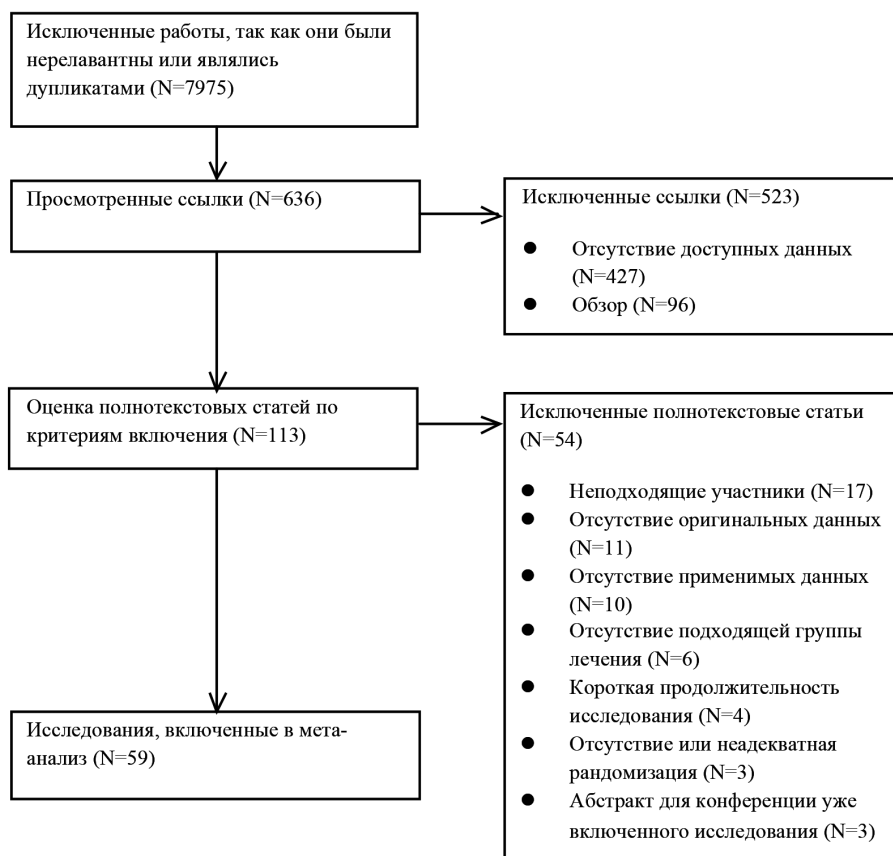


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA.

Таблица 1. Характеристика включенных исследований											
Исследование	Страна	Ослепление	Число пациентов	Время рандомизации (фаза)	Длительность (недели)	Первый эпизод/хроническое	Средний возраст	% мужчин	Сравнение	Доза (средняя, мг в день)	Оценка по шкале Jadad
Addington et al ²¹	Международное	ДС	139	Поддерживающая	44	Хроническое	34,6	65,5	RIS vs. ZIP	8; 114	3
Alvarez et al ²²	Испания	ДС	50	Острая	24	Хроническое	38,4	70,0	OLZ vs. ZIP	15; 107,4	3
Alvarez et al ²³ , Ciudad et al ²⁴	Испания	ПС	235	Поддерживающая	48	Хроническое	36,5	72,3	OLZ vs. RIS	12,2; 4,9	2
Breier et al ²⁵	Международное	ДС	548	Острая	28	Хроническое	39,2	64,2	OLZ vs. ZIP	15,27; 115,96	3
Chan et al ²⁶	Тайвань	СР	60	Острая	24	Хроническое	45,4	35,0	OLZ vs. RIS	4,1; 12,6	3
Chrzanowski et al ²⁷	Международное	ПС	214	Острая	52	Хроническое	41,5	54,0	APZ vs. OLZ	22; 14,2	2
Citrome et al ²⁸	Международное	ДС	629	Поддерживающая	52	Хроническое	41,7	69,0	LUR vs. RIS	84,7; 4,3	4
Crespo-Facorro et al ²⁹	Испания	ПС	202	Острая	52	Первый эпизод	32,0	53,5	APZ vs. QTP vs. ZIP	11,6; 311,4; 61,0	3
Crespo-Facorro et al ³⁰	Испания	ПС	174	Острая	156	Первый эпизод	27,3	62,1	OLZ vs. RIS	12,9; 3,4	1
de Arce Córdón et al ³¹ ; Gaebel et al ³²	Международное	ПС	711	Поддерживающая	104	Хроническое	41,6	57,8	APZ vs. QTP	15,1; 413,4	2
Deberdt et al ³³	США	ДС	133	Поддерживающая (расширенный дизайн)	26	Хроническое	44,0	Н/Д	OLZ vs. QTP	16,9; 439,7	3
Durgam et al ³⁴	Международное	ДС	120	Острая	26	Хроническое	39,6	59,2	ASN vs. OLZ	Фиксированная доза: 5/10; 15	4
Fleischhacker et al ³⁵	Международное	ДС	488	Острая	46	Хроническое	36,6	56,8	APZ vs. OLZ	23,0; 15,4	4
Kahn et al ³⁶	Международное	ПС	498	Острая	52	Первый эпизод	26,0	60,0	AMI vs. OLZ vs. QTP vs. ZIP	450,8; 12,6; 498,6; 107,2	3
Kane et al ³⁷	Международное	ДС	566	Острая	28	Хроническое	37,8	67,8	APZ vs. OLZ	19,3; 16,7	3
Keefe et al ³⁸	Международное	ДС	414	Острая	52	Хроническое	39,1	71,3	OLZ vs. RIS	12,3; 5,2	3
Kern et al ³⁹	США	ПС	255	Острая	26	Хроническое	40,0	64,5	APZ vs. OLZ	Н/Д	2
Kinon et al ⁴⁰	США	ДС	346	Острая	24	Хроническое	41,1	65,9	OLZ vs. QTP	15,6; 455,8	4
Kinon et al ⁴¹	США	ДС	394	Острая	24	Хроническое	41,6	62,9	OLZ vs. ZIP	Фиксированная доза: 10/15/20; 80/120/160	3
Kishi et al ⁴²	Япония	СР	44	Острая	24	Хроническое	39,5	40,9	APZ vs. BLO	11,5; 10,3	4
Kumar et al ⁴³	Индия	ДС	71	Поддерживающая	48	Хроническое	40,7	50,7	OLZ vs. RIS	14,4; 5,8	3
Leclubier et al ⁴⁴	Франция	ДС	244	Поддерживающая	26	Хроническое	37,4	68,6	AMI vs. OLZ	Фиксированная доза; 150; 5 или 20	3
Lieberman et al ⁴⁵	США	ДС	1,460	Острая	78	Хроническое	40,6	72,3	OLZ vs. QTP vs. RIS vs. ZIP	20,1; 543,4; 3,9; 112,8	3

Таблица 1. Характеристика включенных исследований

Исследование	Страна	Ослепление	Число пациентов	Время рандомизации (фаза)	Длительность (недели)	Первый эпизод/хроническое	Средний возраст	% мужчин	Сравнение	Доза (средняя, мг в день)	Оценка по шкале Jadad
Liu et al ⁴⁶	Китай	ПС	80	Острая	52	Первый эпизод	29,5	0,00	QTP vs. RIS	420; 3,4	3
Loebel et al ⁴⁷ , NCT00789698 ⁴⁸	Международное	ДС	327	Поддерживающая	52	Хроническое	37,6	66,8	LUR vs. QTP	Н/Д	4
McEvoy et al ⁴⁹	США	ПС	99	Острая	26	Хроническое	39,7	81,0	CLO vs. OLZ vs. QTP vs. RIS	332,1; 23,4; 642,9; 4,8	2
McEvoy et al ⁵⁰	США	ДС	400	Острая	52	Первый эпизод	24,5	73,0	OLZ vs. QTP vs. RIS	11,7; 506; 2,4	3
McQuade et al ⁵¹	Международное	ДС	317	Острая	26	Хроническое	38,4	72,0	APZ vs. OLZ	25,1; 16,5	3
Meltzer et al ⁵²	Международное	СР	980	Острая	104	Хроническое	37,1	61,4	CLO vs. OLZ	274,2; 16,6	2
Meltzer et al ⁵³	США	ДС	40	Острая	26	Хроническое	36,8	67,5	CLO vs. OLZ	564; 33,6	4
Mortimer et al ⁵⁴	Международное	ДС	377	Острая	24	Хроническое	37,8	65,0	AMI vs. OLZ	504; 13	5
Naber et al ⁵⁵	Германия	ДС	114	Острая	26	Хроническое	34,0	61,0	CLO vs. OLZ	209; 16,2	3
Naber et al ⁵⁶ , NCT00600756 ⁵⁷	Международное	ПС	798	Острая	52	Хроническое	39,7	58,2	QTP vs. RIS	Н/Д	3
Németh et al ⁵⁸	Международное	ДС	461	Поддерживающая	26	Хроническое	40,5	57,4	CAR vs. RIS	Фиксированная доза: 3/4/5/6; 3/4/6	5
Noordsy et al ⁵⁹	США	ДС	107	Поддерживающая	24	Хроническое	42,0	82,2	OLZ vs. RIS	Диапазон: 2,5-30; 1-10	1
Parabiaghi et al ⁶⁰	Италия	ПС	300	Н/Д	52	Хроническое	42,7	58,0	APZ vs. OLZ	19,7; 13,7	3
Purdon et al ⁶¹	Канада	ДС	65	Поддерживающая	54	Хроническое	28,9	70,6	OLZ vs. RIS	11,00; 6,00	4
Ritchie et al ⁶²	Австралия	ПС	66	Острая	186	Хроническое	69,5	28,8	OLZ vs. RIS	Н/Д	2
Sanz-Fuentenebro et al ⁶³	Испания	ПС	30	Острая	52	Первый эпизод	24,5	70,0	CLO vs. RIS	220,45; 5,43	2
Schnell et al ⁶⁴	Германия	ДС	30	Н/Д	52	Хроническое	29,0	86,7	CLO vs. ZIP	225; 200	3
Schoemaker et al ⁶⁵	Международное	ДС	440	Поддерживающая	96	Хроническое	36,9	55,5	ASN vs. OLZ	13,4; 13,4	3
Schooler et al ⁶⁶	США	ДС	107	Острая	29	Хроническое	41,9	79,4	CLO vs. RIS	456,7; 6,8	4
Sechtr et al ⁶⁷	Международное	ДС	310	Острая	26	Хроническое	38,4	55,0	AMI vs. RIS	683; 6,92	3
Schreiner et al ⁶⁸	Международное	ПС	459	Острая	26	Хроническое	38,2	58,0	OLZ vs. PAL	11,6; 6,9	3
Simpson et al ⁶⁹	США	ДС	126	Поддерживающая	26	Хроническое	Н/Д	Н/Д	OLZ vs. ZIP	12,6; 135,2	2
Strom et al ⁷⁰	Международное	ПС	18 154	Острая	52	Хроническое	41,1	55,0	OLZ vs. ZIP	Н/Д	2
Stroup et al ⁷¹	США	ДС	444	Острая	26	Хроническое	40,8	69,0	OLZ vs. QTP vs. RIS vs. ZIP	20,5; 565,2; 4,1; 115,9	3
Stroup et al ⁷²	США	ДС	115	Острая	78	Хроническое	40,8	77,0	OLZ vs. QTP vs. RIS	20,7; 586,1; 3,7	3

Таблица 1. Характеристика включенных исследований											
Исследование	Страна	Ослепление	Число пациентов	Время рандомизации (фаза)	Длительность (недели)	Первый эпизод/хроническое	Средний возраст	% мужчин	Сравнение	Доза (средняя, мг в день)	Оценка по шкале Jadad
Thomas et al ⁷³	Международное	ПС	9 809	Острая	Средняя: 564,0; 489,6 дня	Хроническое	38,3	55,3	RIS vs. SER	Диапазон: 2-8; 12-20	3
Tran et al ⁷⁴	Международное	ДС	339	Острая	28	Хроническое	36,2	64,9	OLZ vs. RIS	17,2; 7,2	3
Tunis et al ⁷⁵	США	ПС	450	Острая	52	Хроническое	43,0	63,0	OLZ vs. RIS	13,49; 4,95	2
Wani et al ⁷⁶	Индия	ПС	62	Поддерживающая (расширенный дизайн)	24	Хроническое	29,8	62,9	APZ vs. OLZ	Н/Д	1
Zhang et al ⁷⁷	Китай	ПС	254	Острая	52	Первый эпизод	26,4	61,0	APZ vs. PAL vs. ZIP	Н/Д	2
NCT00145496 ⁷⁸	Международное	ДС	468	Поддерживающая	26	Хроническое	42,9	73,9	ASN vs. OLZ	Н/Д	3
NCT00206102 ⁷⁹	США	ПС	1 098	Поддерживающая	104	Н/Д	Н/Д	58,8	QTP vs. RIS	Диапазон: 200-800; 2-8	3
NCT00212836 ⁸⁰	Международное	ДС	481	Поддерживающая	26	Хроническое	40,5	68,2	ASN vs. OLZ	Н/Д	2
NCT00236379 ⁸¹	Международное	ДС	59	Поддерживающая	24	Хроническое	39,7	Н/Д	OLZ vs. RIS	Диапазон: 5-20; 2-6	3
NCT00573287 ⁸²	США	СР	14	Острая	24	Первый эпизод	22,4	57,1	CLO vs. RIS	Диапазон: 12,5-100; 0,5-5,0	1
NCT00802100 ⁸³	США	СР	12	Острая	28	Хроническое	29,0	61,9	APZ vs. OLZ	Н/Д	2
AMI – амисульприд, APZ – арипипразол, ASN – азеналин, BLO – блонансерин, SAR – кариразин, CLO – клозапин, LUR – луразидон, OLZ – оланзапин, PAL – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рisperидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон, ДС – двойное слепое, ПС – простое слепое, СР – «слепой» ре-йтер, Н/Д – недоступно.											

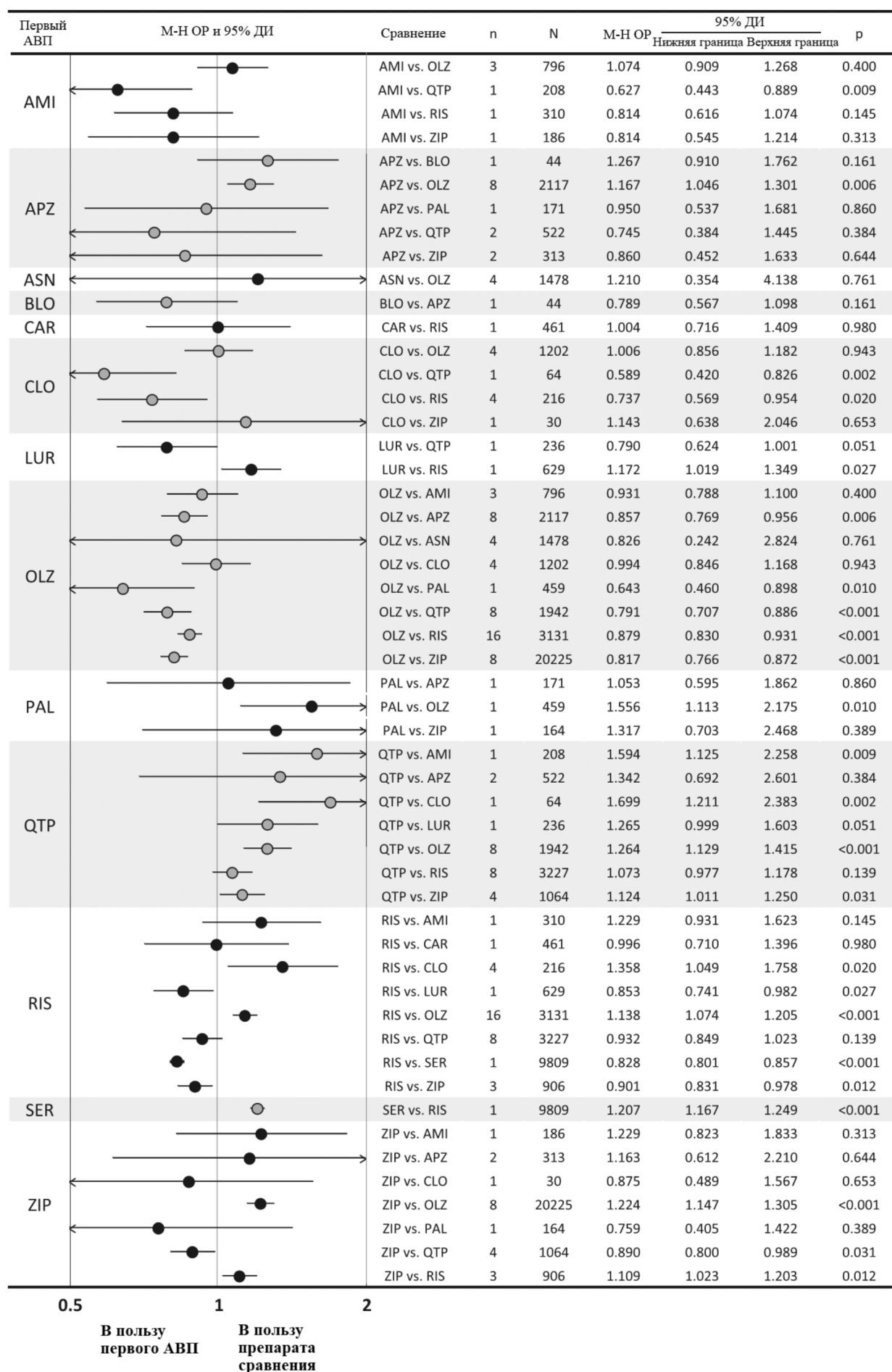


Рисунок 2. Результаты сравнений по прерыванию терапии по всем причинам в метаанализе антипсихотиков второго поколения (АВП). Первый препарат написан в левой колонке, а тот, с которым сравнивали, – в колонке сравнения. AMI – амисульприд, APZ – арипипразол, ASN – азенапин, BLO – блонансерин, CAR – карипразин, CLO – клозапин, LUR – луразидон, OLZ – оланзапин, PAL – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон, М-Н ОР – относительный риск Мантеля-Хензеля.

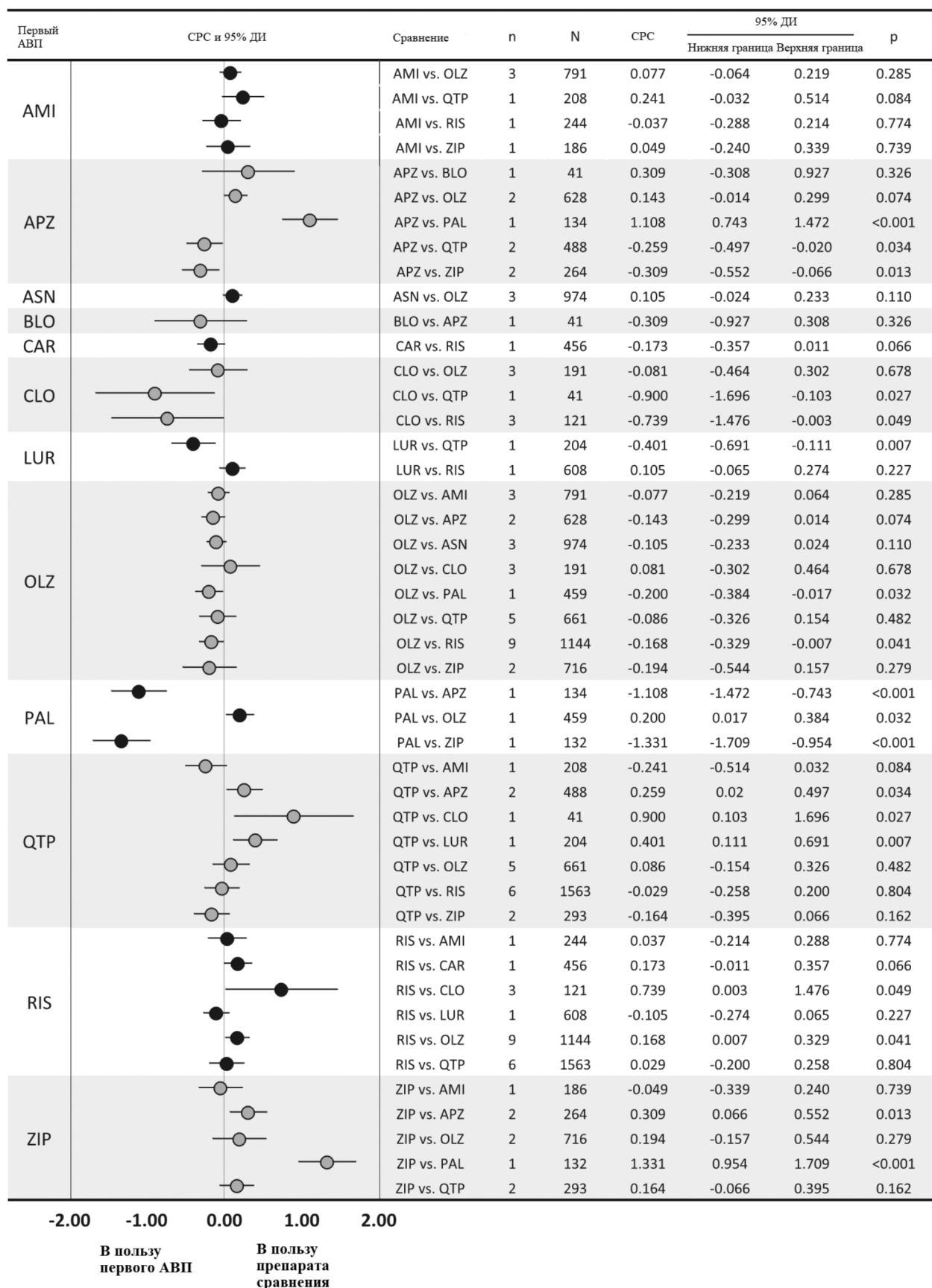


Рисунок 3. Результаты сравнения оценок психопатологической симптоматики в метаанализе антипсихотиков второго поколения (АВП). Первый препарат написан в левой колонке, а тот, с которым сравнивали, – в колонке сравнения. AMI – амисульприд, APZ – арипипразол, ASN – азенапин, BLO – блонансерин, CAR – карипразин, CLO – клозапин, LUR – луразидон, OLZ – оланзапин, PAL – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон, CPC – стандартизированная разность средних.

0,71-0,89, $p < 0,001$, $I^2 = 55,8\%$), рисперидоном (16 исследований, $N = 3131$, $OR = 0,88$, 95% ДИ: 0,83-0,93, $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$) и zipрасидоном (восемь исследований, $N = 20\ 225$, $OR = 0,82$, 95% ДИ: 0,77-0,87, $p < 0,001$, $I^2 = 37,0\%$). Показатели рисперидона по прерыванию терапии по всем причинам были значительно ниже по сравнению с сертиндолом (одно исследование, $N = 9809$, $OR = 0,83$, 95% ДИ: 0,80-0,86, $p < 0,001$) и zipрасидоном (три исследования, $N = 906$, $OR = 0,90$, 95% ДИ: 0,83-0,98, $p = 0,012$, $I^2 = 0,0\%$).

Другие достоверные различия включают в себя: значительно более низкие показатели прерывания терапии по всем причинам у амисульприда в сравнении с кветиапином (одно исследование, $N = 208$, $OR = 0,63$, 95% ДИ: 0,44-0,89, $p = 0,009$); значительно более высокие показатели прерывания терапии для а) арипипразола в сравнении с оланзапином (восемь исследований, $N = 2117$, $OR = 1,17$; 95% ДИ: 1,05-1,30, $p = 0,006$, $I^2 = 28,8\%$); б) луразидона в сравнении с рисперидоном (одно исследование, $N = 629$, $OR = 1,17$; 95% ДИ: 1,02-1,35, $p = 0,027$); и в) кветиапина в сравнении с zipрасидоном (четыре исследования, $N = 1064$, $OR = 1,12$, 95% ДИ: 1,01-1,25, $p = 0,031$, $I^2 = 47,0\%$).

Вторичные результаты

Среди сравнений 23 АВП в отношении психопатологической симптоматики, основанных на 32 исследованиях, выявлены девять существенных различий: арипипразол превосходил кветиапин и zipрасидон; клозапин превосходил кветиапин и рисперидон; луразидон превосходил кветиапин; оланзапин превосходил палиперидон и рисперидон; и палиперидон превосходил арипипразол и zipрасидон (рис. 3).

Среди 23 сравнений в отношении прерывания терапии в связи с непереносимостью на основании 50 исследований, выявлены следующие достоверные различия: кветиапин превосходил амисульприд; рисперидон превосходил клозапин, кветиапин и сертиндол; и zipрасидон превосходил клозапин (рис. 4).

В 20 сравнениях, касающихся прерывания терапии в связи с неэффективностью, на основе 47 исследований были выявлены следующие существенные различия: арипипразол превосходил кветиапин; клозапин превосходил рисперидон; луразидон превосходил кветиапин; и оланзапин превосходил арипипразол, кветиапин и zipрасидон (рис. 5).

В 11 сравнениях, касающихся рецидива, выявлено только одно существенное различие: превосходство оланзапина над рисперидоном. В 13 сравнениях, относительно госпитализации, клозапин превосходил оланзапин, а луразидон и рисперидон превосходили кветиапин. В шести сравнениях, содержащих информацию о ремиссии, луразидон превосходил кветиапин, а кветиапин превосходил рисперидон. Среди 12 сравнений в отношении функционирования арипипразол превосходил кветиапин, карипразин превосходил рисперидон, а клозапин превосходил оланзапин. В 11 сравнениях, касающихся качества жизни, не было достоверных различий между парами АВП.

25 сравнений, основанных на 46 исследованиях, были исследованы методами метаанализа в отношении увеличения массы тела. Амисульприд, арипипразол, кветиапин, рисперидон, палиперидон и zipрасидон превосходили оланзапин; амисульприд, карипразин, луразидон и zipрасидон превосходили рисперидон; палиперидон превосходил арипипразол; и zipрасидон превосходил палиперидон и кветиапин (таблица 2).

Увеличение уровня пролактина было исследовано в метаанализе 16 сравнений, основанных на 21 исследовании. Клозапин, луразидон, оланзапин, кветиапин и zipрасидон превосходили рисперидон; арипипразол и кветиапин превосходили оланзапин; оланзапин, кветиапин и zipрасидон превосходили амисульприд (таблица 2).

Паркинсонизм был исследован в метаанализе 20 сравнений, основанных на 28 исследованиях: оланзапин превосходил рисперидон. Дискинезия была исследована в 11 сравнениях на основе 13 исследований: zipрасидон превосходил кветиапин. Акатизия – в 11 сравнениях на основе 9 исследований: без существенных различий. Седация и/или сонливость – в 17 сравнениях, основанных на 27 исследованиях: оланзапин и палиперидон превосходили клозапин, а рисперидон превосходил кветиапин.

Анализ подгрупп по первичному результату

В результате анализа подгрупп значимость первичных результатов была изменена в 49/267 (18,4%) случаев, но большинство подгрупп были очень малы как по количеству исследований, так и по количеству пациентов. Паттерны сравнительной эффективности были согласованными в исследованиях высокого качества и двойных слепых исследованиях.

Что касается финансирования, то результаты, указывающие на более низкое положение конкретного препарата, были нейтрализованы при включении трех из 43 исследований, спонсируемых производителями лекарств. Напротив, один результат, показывающий превосходство оланзапина, был нейтрализован, при включении одного исследования, финансируемого производителем.

Что касается ослепления, некоторые результаты изменялись, когда мы ограничивали анализы открытыми или слепыми исследованиями. Ограничив анализ только слепыми исследованиями, 5/39 результатов, которые были статистически значимыми, стали недостоверными. Ограничивая анализ только открытыми исследованиями, 1/39 недостоверных результатов стал статистически значимым.

Ни один из других потенциальных модераторов, рассмотренных при анализе подгрупп, не оказывал отчетливого эффекта. Ни в одном из анализов подгрупп направленность результатов не менялась.

Систематические ошибки публикации

Систематические ошибки публикации по показателю прерывания терапии по всем причинам оценивались с помощью воронкообразного графика. В девяти из одиннадцати сравнений с ≥ 3 исследованиями воронкообразный график был асимметричным. Впоследствии мы применили метод «trim-and-fill» для корректировки потенциальных систематических ошибок публикации и обнаружили, что размеры эффекта были аналогичны после корректировки и что достоверность OR не изменилась, за исключением двух сравнений. Кветиапин не отличался по наблюдаемым значениям, но уступал рисперидону по скорректированным значениям (исходный $OR = 1,07$, 95% ДИ: 0,98-1,18; скорректированный $OR = 1,11$, 95% ДИ: 1,00-1,24). Кветиапин достоверно уступал по наблюдаемым значениям, но не отличался от zipрасидона по скорректированным значениям (исходный $OR = 1,12$, 95% ДИ: 1,01-1,25; скорректированный $OR = 1,08$, 95% ДИ: 0,98-1,19).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом первом комплексном метаанализе сравнительной эффективности и переносимости АВП при долгосрочном лечении шизофрении, включающем 59 исследований и 45 787 участников, не наблюдалось отчетливого превосходства какого-либо одного антипсихотика по нескольким результатам.

В отношении прерывания терапии по всем причинам клозапин, оланзапин и рисперидон превосходили несколько других АВП, в то время как кветиапин уступал нескольким дру-

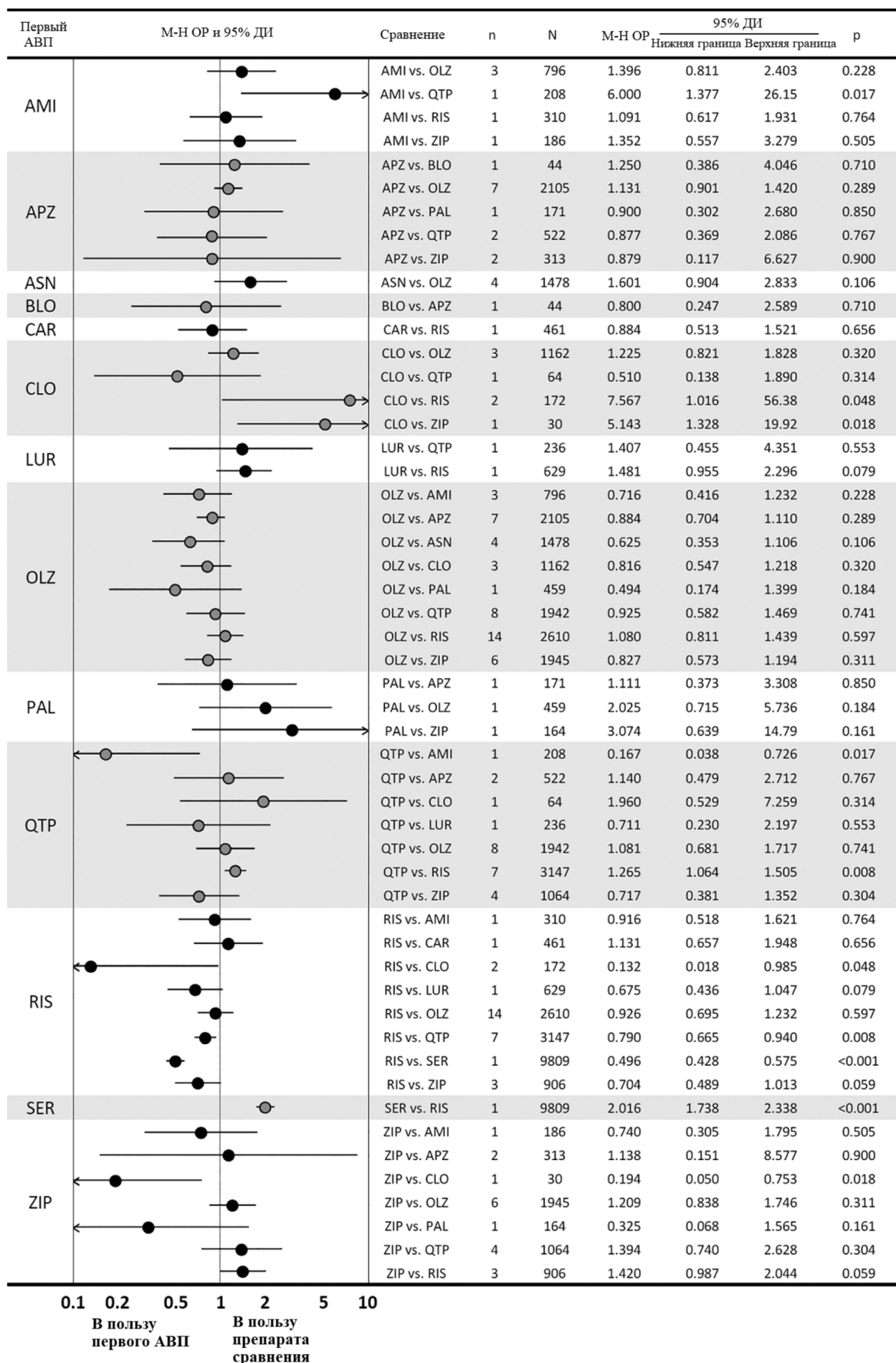


Рисунок 4. Результаты сравнений по прерыванию терапии в связи с непереносимостью в метаанализе антипсихотиков второго поколения (АВП). Первый препарат написан в левой колонке, а тот, с которым сравнивали, – в колонке сравнения. АМІ – амисульприд, АРЗ – арипипразол, АСН – азенапин, ВЛО – блонансерин, САР – карипразин, СЛО – клозапин, ЛУР – луразидон, ОЛЗ – оланзапин, ПАЛ – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рisperидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон, М-Н ОР – относительный риск Мантеля-Хензеля.

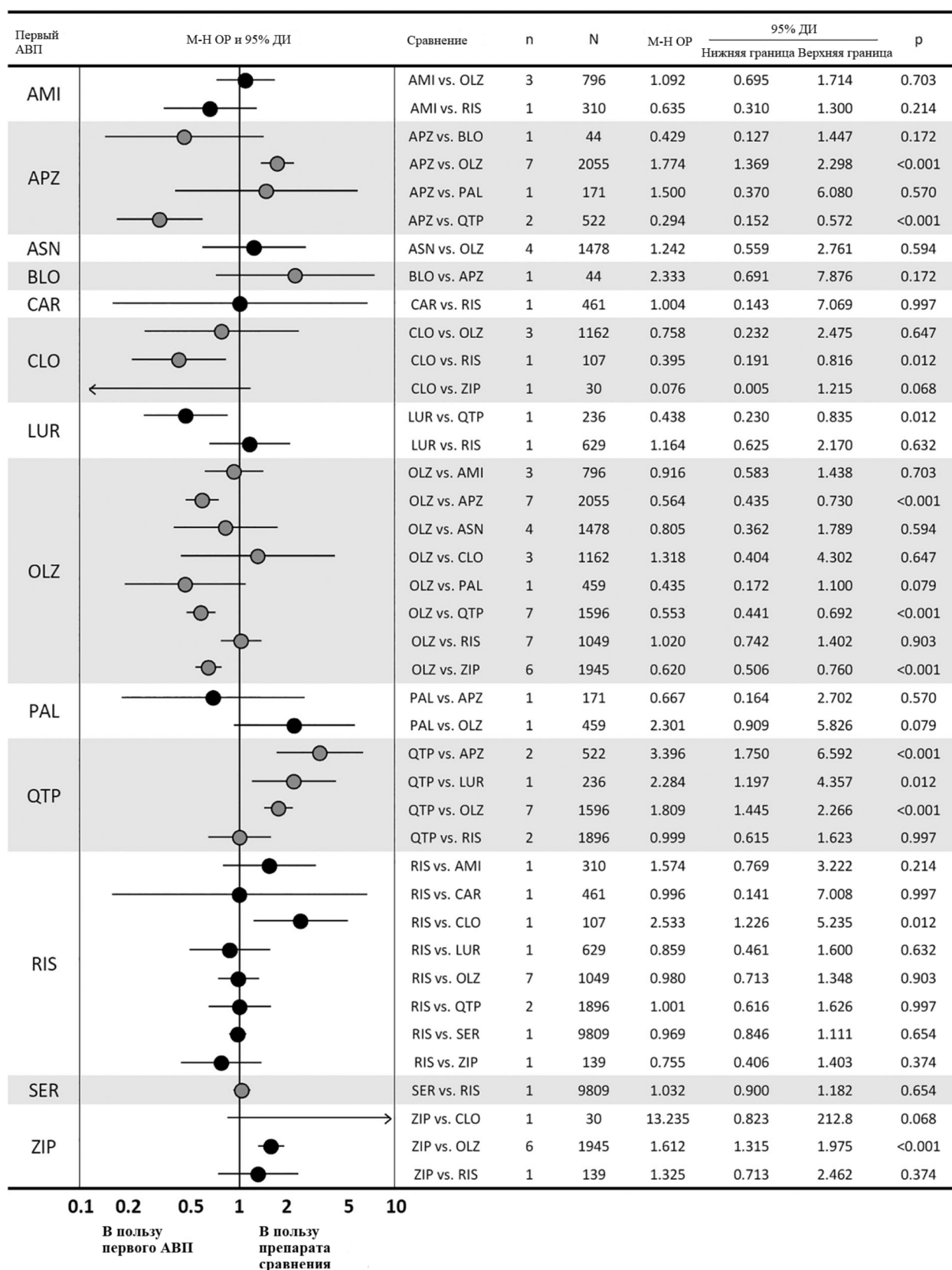


Рисунок 5. Результаты сравнений по прерыванию терапии в связи с неэффективностью в метаанализе антипсихотиков второго поколения (АВП). Первый препарат написан в левой колонке, а тот, с которым сравнивали, – в колонке сравнения. AMI – амисульприд, APZ – арипипразол, ASN – азенапин, BLO – блонансерин, CAR – карипразин, CLO – клозапин, LUR – луразидон, OLZ – оланзапин, PAL – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон, М-Н ОР – относительный риск Мантеля-Хензеля.

гим АВП. Что касается психопатологической симптоматики, то клозапин и оланзапин превосходили несколько других АВП, в то время как кветиапин, а также zipрасидон уступали нескольким другим АВП. В отношении функционирования, качества жизни и ремиссии данные были скудными.

Относительно прерывания терапии в связи с непереносимостью, рисперидон превосходил, а клозапин уступал нескольким другим АВП. Однако следует иметь в виду, что прекращение лечения в связи с нежелательными явлениями в современных исследованиях часто включает в себя

Таблица 2. Результаты метаанализа по побочным эффектам								
Побочный эффект	Сравнение	n	N	ОР/СРС	95% ДИ		Р	I ² (%)
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Акатизия	ASN vs. OLZ	1	89	-0,21	-2,00	1,58	0,818	–
	CAR vs. RIS	1	460	0,15	-0,18	0,49	0,361	–
	CLO vs. OLZ	1	58	0,44	-1,26	2,14	0,614	–
	CLO vs. QTP	1	54	-0,97	-2,03	0,08	0,071	–
	CLO vs. RIS	1	54	0,30	-1,41	2,00	0,735	–
	LUR vs. RIS	1	608	0,13	-0,04	0,30	0,131	–
	OLZ vs. QTP	2	201	-0,46	-1,66	0,75	0,459	51,2
	OLZ vs. RIS	3	548	-0,08	-0,32	0,17	0,552	17,2
	OLZ vs. ZIP	2	725	-0,11	-0,28	0,05	0,184	0,0
	QTP vs. RIS	3	1277	0,16	-0,56	0,89	0,657	65,4
	QTP vs. ZIP	1	190	0,26	-0,42	0,93	0,458	–
	RIS vs. ZIP	1	193	-0,17	-0,97	0,64	0,683	–
Дискинезия	AMI vs. OLZ	1	356	-0,11	-0,32	0,09	0,281	–
	AMI vs. RIS	1	310	0,02	-0,21	0,24	0,886	–
	ASN vs. OLZ	1	89	-1,46	-3,25	0,33	0,109	–
	CLO vs. OLZ	2	88	-0,21	-0,71	0,29	0,416	0,0
	CLO vs. QTP	1	44	0,47	-0,76	1,69	0,456	–
	CLO vs. RIS	1	45	1,01	-0,61	2,64	0,222	–
	OLZ vs. QTP	3	234	-0,35	-0,76	0,07	0,099	0,0
	OLZ vs. RIS	7	698	-0,02	-0,19	0,15	0,790	0,0
	OLZ vs. ZIP	2	701	-0,03	-0,19	0,13	0,726	0,0
	QTP vs. RIS	4	1301	0,23	-0,28	0,74	0,375	58,8
	QTP vs. ZIP	1	165	0,52	0,05	0,99	0,030	–
	RIS vs. ZIP	1	156	0,10	-0,44	0,65	0,709	–
Паркинсонизм	AMI vs. OLZ	2	562	0,26	-0,34	0,86	0,399	77,6
	AMI vs. QTP	1	179	0,30	-0,18	0,79	0,219	–
	AMI vs. RIS	1	310	0,07	-0,15	0,29	0,539	–
	AMI vs. ZIP	1	162	0,03	-0,43	0,50	0,887	–
	APZ vs. BLO	1	44	-0,41	-1,74	0,92	0,546	–
	APZ vs. OLZ	3	1483	0,06	-0,27	0,38	0,737	76,5
	APZ vs. QTP	2	497	-0,10	-0,45	0,25	0,585	26,6
	APZ vs. ZIP	1	124	-0,07	-0,57	0,43	0,776	–
	ASN vs. OLZ	2	529	0,08	-0,90	1,06	0,867	16,0
	CAR vs. RIS	1	460	-0,23	-0,61	0,15	0,233	–
	CLO vs. OLZ	3	201	0,13	-0,18	0,45	0,402	0,0
	CLO vs. QTP	1	53	-0,75	-1,90	0,40	0,200	–
	CLO vs. RIS	1	54	0,30	-1,41	2,00	0,735	–
	LUR vs. RIS	1	621	-0,19	-0,46	0,08	0,169	–
	OLZ vs. QTP	5	1126	-0,08	-0,51	0,36	0,725	51,7
	OLZ vs. RIS	9	1934	-0,28	-0,44	-0,12	0,001	28,3
	OLZ vs. ZIP	5	1808	-0,10	-0,23	0,03	0,129	0,0
	QTP vs. RIS	4	1953	-0,26	-0,60	0,08	0,133	60,5
	QTP vs. ZIP	4	971	-0,19	-0,55	0,18	0,323	44,1
	RIS vs. ZIP	2	725	0,40	-0,23	1,03	0,214	66,6
Увеличение массы тела	AMI vs. OLZ	3	742	-0,40	-0,54	-0,25	<0,001	0,0
	AMI vs. QTP	1	127	-0,06	-0,41	0,29	0,749	–
	AMI vs. RIS	1	195	-0,46	-0,83	-0,10	0,013	–
	AMI vs. ZIP	1	115	0,36	-0,02	0,74	0,066	–
	APZ vs. OLZ	5	1413	-0,63	-0,81	-0,44	<0,001	31,7
	APZ vs. PAL	1	134	0,37	0,03	0,71	0,034	–
	APZ vs. QTP	2	501	-0,06	-0,47	0,35	0,774	53,5
	APZ vs. ZIP	2	264	0,63	-0,07	1,32	0,077	82,3
	APZ vs. BLO	1	44	0,09	-0,50	0,68	0,770	–
	ASN vs. OLZ	4	1447	-0,39	-0,86	0,08	0,107	88,0
	CAR vs. RIS	1	431	-0,29	-0,48	-0,10	0,003	–

Таблица 2. Результаты метаанализа по побочным эффектам								
Побочный эффект	Сравнение	n	N	ОР/СРС	95% ДИ		p	I ² (%)
					Нижняя граница	Верхняя граница		
Увеличение массы тела	CLO vs. OLZ	4	1167	-0,33	-0,80	0,13	0,161	83,0
	CLO vs. QTP	1	54	0,02	-0,61	0,64	0,957	–
	CLO vs. RIS	3	96	-0,32	-0,78	0,14	0,172	0,0
	LUR vs. QTP	1	111	-0,13	-0,54	0,28	0,526	–
	LUR vs. RIS	1	621	-0,48	-0,65	-0,31	<0,001	–
	OLZ vs. PAL	1	449	0,49	0,31	0,68	<0,001	–
	OLZ vs. QTP	8	1592	0,42	0,21	0,62	<0,001	69,1
	OLZ vs. RIS	11	1646	0,37	0,19	0,55	<0,001	58,5
	OLZ vs. ZIP	6	1509	0,74	0,62	0,85	<0,001	9,6
	PAL vs. ZIP	1	132	0,62	0,27	0,97	0,001	–
	QTP vs. RIS	8	2813	0,01	-0,06	0,09	0,701	0,0
	QTP vs. ZIP	4	871	0,24	0,10	0,38	0,001	0,0
	RIS vs. SER	1	9809	-0,61	-2,37	1,16	0,501	–
	RIS vs. ZIP	3	800	0,22	0,07	0,37	0,003	0,0
Увеличение уровня пролактина	AMI vs. OLZ	1	105	0,63	0,24	1,03	0,002	–
	AMI vs. QTP	1	84	0,62	0,18	1,07	0,006	–
	AMI vs. ZIP	1	71	1,05	0,53	1,57	<0,001	–
	APZ vs. OLZ	4	1686	-1,09	-1,63	-0,54	<0,001	84,4
	APZ vs. QTP	1	382	-0,23	-1,83	1,38	0,783	–
	ASN vs. OLZ	1	89	0,07	-0,47	0,61	0,804	–
	CLO vs. OLZ	1	55	-0,29	-0,87	0,30	0,333	–
	CLO vs. QTP	1	52	0,39	-0,24	1,02	0,229	–
	CLO vs. RIS	1	50	-1,62	-2,36	-0,88	<0,001	–
	LUR vs. RIS	1	554	-0,56	-0,74	-0,38	<0,001	–
	OLZ vs. QTP	6	996	0,13	0,01	0,26	0,040	0,0
	OLZ vs. RIS	7	1225	-1,05	-1,23	-0,87	<0,001	40,7
	OLZ vs. ZIP	5	1510	0,06	-0,16	0,27	0,596	73,1
	QTP vs. RIS	8	2131	-1,24	-1,59	-0,90	<0,001	84,9
	QTP vs. ZIP	3	659	0,03	-0,41	0,47	0,890	82,9
	RIS vs. SER	1	9809	0,00	-0,88	0,88	1,000	–
	RIS vs. ZIP	2	596	0,93	0,75	1,10	<0,001	0,0
Седация и/или сонливость	AMI vs. OLZ	1	377	0,99	0,46	2,16	0,989	–
	AMI vs. RIS	1	310	0,69	0,29	1,65	0,407	–
	APZ vs. BLO	1	44	0,50	0,05	5,12	0,559	–
	APZ vs. OLZ	5	1802	0,64	0,38	1,09	0,099	68,0
	APZ vs. QTP	1	119	1,39	0,60	3,24	0,442	–
	APZ vs. ZIP	1	124	1,34	0,60	3,00	0,479	–
	ASN vs. OLZ	3	1038	0,89	0,66	1,22	0,477	0,0
	CAR vs. RIS	1	460	0,69	0,30	1,59	0,385	–
	CLO vs. OLZ	1	956	1,86	1,54	2,23	<0,001	–
	CLO vs. RIS	1	14	5,00	0,77	32,57	0,092	–
	LUR vs. RIS	1	621	0,76	0,52	1,12	0,166	–
	OLZ vs. PAL	1	459	2,85	1,29	6,31	0,010	–
	OLZ vs. QTP	4	1220	0,95	0,83	1,10	0,531	0,0
	OLZ vs. RIS	7	1656	1,14	0,99	1,32	0,064	0,0
	OLZ vs. ZIP	2	766	1,78	0,84	3,75	0,130	79,5
	QTP vs. RIS	6	3095	1,46	1,09	1,96	0,010	78,1
	QTP vs. ZIP	3	861	1,49	0,89	2,48	0,129	56,7
	RIS vs. ZIP	3	906	1,35	0,94	1,95	0,104	41,4
Достоверные (p<0,05) результаты выделены жирным. ОР – относительный риск, СРС – стандартизированная разность средних, AMI – амитсульприд, APZ – арипипразол, ASN – азенапин, BLO – блонансерин, CAR – карипразин, CLO – клоzapин, LUR – луразидон, OLZ – оланзапин, PAL – палиперидон, QTP – кветиапин, RIS – рисперидон, SER – сертиндол, ZIP – zipрасидон. Размер эффекта для показателя седации и/или сонливости указан в виде ОР, для остальных – СРС. СРС<0 и ОР<1 указывают на преимущество первого препарата.								

нежелательные явления, связанные с неэффективностью, и поэтому этот результат не отражает исключительно переносимость.

При делении на отдельные побочные эффекты паттерны преимуществ/недостатков стали более ясными в некоторых случаях. Например, оланзапин связан с увеличением массы тела больше, чем все другие АВП, кроме клозапина, в то время как зипрасидон меньше, чем другие АВП; амосульприд и рисперидон повышают уровень пролактина в крови больше, чем другие АВП. Кроме того, седация и/или сонливость чаще наблюдаются при длительном лечении клозапином и кветиапином.

Мы сосредоточились на прямых сравнениях для текущего метаанализа. Относительный недостаток прямых сравнений поддерживающей терапии может вызвать интерес к проведению сетевого метаанализа. Однако, хотя такая методология с использованием не прямых сравнений может привести к ранжированию, отсутствие большого числа сравнений и неоднородность исследований, проводимых в различных популяциях и на протяжении нескольких десятилетий, вероятно, приведут к появлению систематических ошибок, которых нет в метаанализе прямых «head to head» исследований⁹.

Сравнивая наши результаты с результатами Zhao и соавт.⁸⁵, которые провели сетевой метаанализ исследований по профилактике рецидивов у стабильных пациентов с шизофренией, где в качестве терапии также включали антипсихотики первого поколения и пролонгированные формы, появляются некоторые различия. Например, единственным достоверным результатом для предотвращения рецидива, связанным с АВП, было превосходство оланзапина над хлорпромазином и галоперидолом, в то время как мы обнаружили, что оланзапин превосходит рисперидон (хотя на основе только одного исследования). Кроме того, в отношении прерывания терапии по всем причинам мы наблюдали значительное превосходство оланзапина над арипипразолом, палиперидоном, кветиапином, рисперидоном и зипрасидоном в прямых сравнениях, в то время как Zhao и соавт., используя косвенные сравнения, обнаружили, что оланзапин превосходит только арипипразол. Таким образом, мы считаем, что ограничение метаанализа исключительно рандомизированными прямыми (head-to-head) сравнениями дает более точные результаты.

Каково применение наших выводов для выбора АВП при долгосрочном лечении шизофрении? Во-первых, мы должны рассмотреть величину размеров эффекта по прерыванию терапии по всем причинам. Поскольку они варьировались от средних до больших, мы считаем, что они клинически значимы, особенно во время фазы поддерживающей терапии^{2,7,86,87}. Результаты, касающиеся психопатологической симптоматики, примерно совпадали с результатами по прерыванию терапии по всем причинам, в том, что клозапин и оланзапин превосходили несколько других АВП, в то время как кветиапин несколько уступал, но в этом случае вместе с зипрасидоном. Тем не менее, результаты по различным побочным эффектам, с определенными недостатками у клозапина, оланзапина и рисперидона, подчеркивают тот факт, что крайне важно не рассматривать эффективность в отрыве от переносимости. Например, клозапин и оланзапин относятся к числу препаратов с некоторыми наиболее проблематичными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и метаболические нарушения^{10,88}, а также, в случае клозапина, изменениями в клеточном составе крови⁸⁹. Учитывая такие противоречивые результаты в различных категориях результатов, следует подчеркнуть важность сбалансированного выбора препарата с индивидуальным подходом для каждого пациента.

Мы выявили сходные результаты поддерживающей терапии при шизофрении в отношении сравнительной эффек-

тивности клозапина и оланзапина. Даже в исследованиях, нацеленных на лечение резистентных пациентов, размеры эффекта были одинаковыми. Поскольку сетевой метаанализ краткосрочных исследований пациентов с резистентностью не выявил превосходства клозапина по сравнению с оланзапином, рисперидоном и зипрасидоном⁹⁰, что могло быть обусловлено использованием субоптимальных доз клозапина или включением нерезистентных пациентов, необходимы дальнейшие высококачественные, краткосрочные и долгосрочные, прямые исследования клозапина с другими АВП.

Необходимо рассмотреть несколько ограничений этого исследования. Большинство сравнений основывалось на относительно небольшом числе прямых исследований. Из всех 250 сравнений 139 были основаны только на одном исследовании, но мы проводили метаанализ только для результатов, по которым имелись данные по крайней мере в двух прямых исследованиях. Количество пациентов на одно исследование также часто было небольшим, и эквивалентные дозы, использованные в исследованиях, возможно, не были сбалансированными или соответствующими. Кроме того, ограниченное число исследований уменьшило мощность анализа подгрупп. Также только в шести и одиннадцати исследованиях сообщалось о ремиссии и рецидиве в качестве результата соответственно. Однако, поскольку психопатологическая симптоматика, ответ на лечение и функционирование могут ухудшаться при повторных рецидивах^{87,91}, информация о ремиссии и риске рецидива при применении отдельных антипсихотиков важна.

Время рандомизации во включенных исследованиях отличалось, т.е. некоторые исследования рандомизировали пациентов во время острой фазы, а другие – во время фазы поддерживающей терапии. Более того, некоторые исследования включали исключительно резистентных к терапии пациентов, в то время как некоторые другие включали исключительно пациентов с первым эпизодом. Определения рецидива и ремиссии различались в разных исследованиях. Кроме того, два из включенных исследований имели расширенный дизайн и в двух была возможна смена терапии после рандомизации, что могло повлиять на результаты. Такая неоднородность дизайна исследований, а также выборка пациентов создают риск появления систематических ошибок. Однако мы оценили влияние характеристик пациентов и дизайна исследований в качестве потенциальных модераторов, проведя анализ подгрупп.

Наконец, хотя эффективность инъекционных антипсихотиков длительного действия (ИАДД) при длительном лечении шизофрении явно важна⁹², мы исключили исследования ИАДД, поскольку этот аспект уже был всесторонне изучен в метаанализах^{13,14,93}. Включение ИАДД, которые доступны не для всех АВП, в этот метаанализ, привело бы к еще большей неоднородности выборок и методов, сложности анализа и интерпретации результатов.

В заключение следует отметить, что результаты этого метаанализа свидетельствуют о наличии некоторых существенных различий в эффективности и переносимости АВП при поддерживающей терапии шизофрении. Клозапин, оланзапин и рисперидон, по-видимому, превосходят несколько других АВП в отношении прерывания терапии по всем причинам, в то время как кветиапин уступает. Что касается оценки психопатологической симптоматики, клозапин и оланзапин, по-видимому, превосходят несколько других АВП, в то время как кветиапин и зипрасидон менее эффективны. В отношении прерывания терапии из-за побочных эффектов только рисперидон превосходит и только клозапин уступает ряду других АВП.

Из-за ограниченного числа прямых исследований сравнительная эффективность некоторых АВП неясна, и результаты должны интерпретироваться с осторожностью,

так как они основываются на небольшом числе исследований. Таким образом, для дальнейшего развития доказательной долгосрочной терапии пациентов с шизофренией желательно иметь большую базу данных, включающую в себя многие АВП с детализированными результатами по эффективности и переносимости. В частности, выявление предикторов благоприятных результатов при применении определенных антипсихотиков даст возможность персонализировать лечение.

Благодарности

Эта работа выполнена при поддержке The Zucker Hillside Hospital Advanced Center for Intervention and Services Research for the Study of Schizophrenia grant (MH090590) от US National Institute of Mental Health. Спонсор не имел влияния на дизайн, сбор данных, анализ данных, интерпретацию данных или написание статьи. Авторы благодарны А. Seidman и О. Uzoma за помощь в поиске литературы и абстракции данных. Т. Kishimoto и К. Hagi внесли равный вклад в эту работу.

Библиография

- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15067.
- 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.
- Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T et al. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 2013;18:53-66.
- Robinson D, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
- Leucht S, Barnes TR, Kissling W et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
- Leucht S, Arnter D, Engel RR et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429-47.
- Glick ID, Correll CU, Altamura AC et al. Mid-term and long-term efficacy and effectiveness of antipsychotic medications for schizophrenia: a data-driven, personalized clinical approach. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1616-27.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0. Chichester: Wiley, 2011.
- Correll CU, De Hert M. Antipsychotics for acute schizophrenia: making choices. *Lancet* 2013;382:919-20.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:114-26.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-62.
- 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.
- Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M et al. Long-acting injectable vs. oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74:957-65.
- Kishimoto T, Hagi K, Nitta M et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 2018;44:603-19.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev* 1992;14:154-76.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Jadad AR, Moore AR, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
- Duval S, Tweedie R. A Nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Statist Assoc* 2000;95:89-98.
- Addington DE, Labelle A, Kulkarni J et al. A comparison of ziprasidone and risperidone in the long-term treatment of schizophrenia: a 44-week, double-blind, continuation study. *Can J Psychiatry* 2009;54:46-54.
- Alvarez E, Bernardo M, Gutiérrez-Casares JR et al. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double-blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiatry* 2012;26:248-59.
- Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM et al. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:238-49.
- Ciudad A, Olivares JM, Bousono M et al. Improvement in social functioning in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms treated with olanzapine or risperidone in a 1 year randomized, open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1515-22.
- Breier A, Berg PH, Thakore JH et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1879-87.
- Chan HY, Chiang SC, Chang CJ et al. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1226-33.
- Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;189:259-66.
- Citrome L, Cucchiari J, Sarma K et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:165-76.
- Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Mata I et al. Treatment of first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology* 2014;231:357-66.
- Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I et al. Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine: results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology* 2012;219:225-33.
- de Arce Cordon R, Eding E, Marques-Teixeira J et al. Descriptive analyses of the aripiprazole arm in the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262:139-49.
- Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:2367-77.
- Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN et al. Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:713-20.
- Durgam S, Landbloom RP, Mackle M et al. Exploring the long-term safety of asenapine in adults with schizophrenia in a double-blind, fixed-dose, extension study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2021-35.
- Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7.
- Kahn R, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
- Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009;70:572-81.
- Keefe RS, Young CA, Rock SL et al. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;81:1-15.
- Kern RS, Green MF, Cornblatt BA et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;187:312-20.

40. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
41. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157-62.
42. Kishi T, Matsuda Y, Matsunaga S et al. A randomized trial of aripiprazole vs blonanserin for the treatment of acute schizophrenia and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:3041-9.
43. Kumar PNS, Anish PK, Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2016;58:311-6.
44. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M et al. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:319-27.
45. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
46. Liu J, Sun J, Shen X et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. *Shanghai Arch Psychiatry* 2014;26:88-94.
47. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophr Res* 2013;147:95-102.
48. A phase 3 randomized, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 Extension Study). *Clinical Trials.gov* identifier NCT00789698.
49. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
50. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007;164:1050-60.
51. McQuade RD, Stock E, Marcus R et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl. 18):47-56.
52. Meltzer HY, Alphs L, Green AI et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
53. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:274-85.
54. Mortimer A, Martin S, Loo H et al. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:63-9.
55. Naber D, Riedel M, Klimke A et al. Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:106-15.
56. Naber D, Peuskens J, Schwarzmann N et al. Subjective well-being in schizophrenia: a randomised controlled open-label 12-month non-inferiority study comparing quetiapine XR with risperidone (RECOVER). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1257-69.
57. A one-year randomized, prospective, parallel, open comparison of subjective well-being in schizophrenic out-patients treated with quetiapine XR (SEROQUEL XR™) or oral risperidone at flexible dose in a naturalistic setting. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00600756.
58. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017;389:1103-13.
59. Noordsy DL, Glynn SM, Sugar CA et al. Risperidone versus olanzapine among patients with schizophrenia participating in supported employment: eighteen-month outcomes. *J Psychiatr Res* 2017;95:299-307.
60. Parabiaghi A, Tettamanti M, D'Avanzo B et al. Metabolic syndrome and drug discontinuation in schizophrenia: a randomized trial comparing aripiprazole, olanzapine and haloperidol. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:63-75.
61. Purdon SE, Jones BD, Stip E et al. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for Research in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:249-58.
62. Ritchie CW, Harrigan S, Mastwyk M et al. Predictors of adherence to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in older patients with schizophrenia: an open study of 31/2 years duration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:411-8.
63. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T et al. Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: results after one year. *Schizophr Res* 2013;149:156-61.
64. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A et al. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. *Am J Addict* 2014;23:308-12.
65. Schoemaker J, Stet L, Vrijland P et al. Long-term efficacy and safety of asenapine or olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an extension study. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:196-203.
66. Schooler NR, Marder SR, Chengappa KNR et al. Clozapine and risperidone in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized double-blind comparison. *J Clin Psychiatry* 2016;77:628-34.
67. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O et al. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:1071-81.
68. Schreiner A, Niehaus D, Shurique NA et al. Metabolic effects of paliperidone extended release versus oral olanzapine in patients with schizophrenia: a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:449-57.
69. Simpson GM, Weiden P, Pigott T et al. Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1535-8.
70. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* 2011;168:193-201.
71. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.
72. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164:415-27.
73. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:345-55.
74. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:407-18.
75. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD et al. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2007;23:97-104.
76. Wani RA, Dar MA, Chandel RK et al. Effects of switching from olanzapine to aripiprazole on the metabolic profiles of patients with schizophrenia and metabolic syndrome: a double-blind, randomized, open-label study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:685-93.
77. Zhang Y, Dai G. Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:605-14.
78. A multicenter, double-blind, flexible-dose, 6-month trial comparing the efficacy and safety of asenapine with olanzapine in stable subjects with predominant, persistent negative symptoms of schizophrenia. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00145496.
79. A multicenter, open label, flexible-dose, parallel-group evaluation of the cataractogenic potential of quetiapine fumarate (Seroquel) and risperidone (Risperdal) in the long term treatment of participants with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clinical Trials.gov* identifier NCT00206102.

80. Efficacy and safety of asenapine compared with olanzapine in patients with persistent negative symptoms of schizophrenia (25543) (P05817). Clinical Trials.gov identifier NCT00212836.
81. A six-month, double-blind, randomized, international, multicenter trial to evaluate the glucoregulatory effects of risperidone and olanzapine in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. Clinical Trials.gov identifier NCT00236379.
82. Clozapine vs. risperidone for people with first episode schizophrenia and co-occurring substance use disorder. Clinical Trials.gov identifier NCT00573287.
83. Comparison of Optimal Antipsychotic Treatments for Adults With Schizophrenia (COATS). Clinical Trials.gov identifier NCT00802100.
84. 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.
85. Zhao YJ, Lin L, Teng M et al. Long-term antipsychotic treatment in schizophrenia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych Open* 2016;2:59-66.
86. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;79:1115-24.
87. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16:505-24.
88. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
89. Nielsen J, Correll CU, Manu P et al. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603-13.
90. Samara MT, Dold M, Gianatsi M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:199-210.
91. 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.
92. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
93. 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.

DOI: 10.1002/wps.20632

Современное бессознательное

Психология как научная специальность вначале использовала наиболее простой метод: самоотчеты. Чтобы изучить природу людских сознательных переживаний – просто спросите их об этих переживаниях. Но вскоре этот метод столкнулся с проблемой. Методы, используемые для изучения сознательного мышления, были ненадежны: самонаблюдение одного человека касательно своего чувственного опыта отличалось от наблюдения другого человека. Недовольный отсутствием воспроизводимости научный истеблишмент в лице J. Watson¹ признал изучение сознательного разума ненаучным. Вместо этого, по его мнению, задача психологии должна состоять в том, чтобы манипулировать внешней стимулирующей средой и влиять на ответные реакции субъекта, не прибегая к внутреннему «черному ящику» психической деятельности.

Таким образом, бихевиористы пожертвовали богатством и сложностью человеческой психологии в обмен на значительно упрощенную ее версию, для изучения которой имелись надежные методы. И поскольку сознательный разум больше не имел значения, они могли изучать гораздо более удобные объекты, такие как крыса или голубь, вместо реальных людей. Но хуже всего то, что со временем бихевиористы стали путать отсутствие доступных надежных методов изучения внутренней психической жизни человека с отсутствием какой-либо причинной роли, которую играет психическая жизнь вообще².

Только с когнитивной революцией 1960-х годов психические процессы вновь стали темой изучения в научной психологии человека. И главной причиной когнитивной революции было то, что технология развилась достаточно, чтобы позволить использовать точные и воспроизводимые методы. Теперь, когда существуют методы изучения внутренних психических процессов, сами психические процессы снова стали существовать в научном поле зрения.

Примерно в одно время Watson публикует свой Манифест Бихевиориста, а S. Freud публикует свой анализ человеческого бессознательного. Freud и его современник P. Janet были выходцами из медицины, которые изучали пациентов с тяжелыми заболеваниями, для которых не было найдено физических причин. Основной точкой зрения того времени на ненормальные эмоциональные и поведенческие синдромы был взгляд, связанный со сверхъестественным воздействием, например, одержимостью демонами³. Как ученые от медицины, несмотря на общепризнанный взгляд, Freud и Janet верили в физическое обоснование этих нарушений и предполагали, что причина кроется в бессознательном нашего разума. По сути, они взяли метафизических демонов и поместили их в физическую голову пациента.

Однако и здесь была допущена методологическая ошибка. Хотя Janet предупреждал, что понятие бессознательного должно применяться только к особым случаям, Freud настаивал, что оно применимо ко всему человеческому началу⁴. Ошибка заключалась в попытке обобщить небольшую выборку патологического функционирования с нормальной, повседневной психической жизнью каждого. Но, как мы знаем, позиция Freud победила.

Была и еще одна проблема в теории Freud. И этой проблемой была фальсификация. K. Popper считал⁵, что для научного прогресса хорошая теория должна быть фальсифицируемой – на ее основе должно быть возможно сгенерировать гипотезу, которая при проверке могла бы оказаться ошибочной.

В научной практике существует прискорбная тенденция – отвергать ошибочный подход как абсолютно неправиль-

ный – тем самым выбрасывая то, что еще могло бы послужить на пользу науке. Многие сегодня отвергают само понятие бессознательных влияний только потому, что теория Freud была неосуществима и базировалась на особенных случаях. Когнитивная психология отбросила бихевиоризм, а вместе с ним и идею о том, что внешняя среда может быть причиной человеческого выбора и поведения⁶. Но, конечно, существует и третья альтернативная теория, которая либо полностью верна, либо полностью неверна.

Подобно трем слепцам, рассказывавшим об одном слоне, все три великие психологические теории прошлого века содержали свою истину о человеческой природе, но при этом ни одна из них сама по себе не давала полной картины. Элегантность современных исследований бессознательных процессов заключается в том, что они сочетают в себе лучшее из всех трех основных психологических теорий. Исследование показывает, что многие основные аффективные, мотивационные и поведенческие явления действуют без сознательного намерения человека (Freud); они часто запускаются событиями, людьми, ситуационными переменными и другими внешними стимулами (бихевиоризм); но эти внешние стимулы оказывают свое действие через активацию внутренних психических представлений и процессов индивида (когнитивная психология).

Эта исследовательская деятельность имеет дополнительное преимущество в преодолении методологических проблем предыдущих времен. Она изучает поведение и психологические реакции обычного человека (не клинических пациентов, крыс или голубей) в повседневных ситуациях, при этом участники случайным образом получают экспериментальные условия. Кроме того, осуществляются генерация и проверка ложных гипотез.

Что мы узнали из этого исследования? Два основных вывода заключаются в том, что существует несколько различных источников бессознательного, которые влияют на выбор и поведение индивида, и это бессознательное порождается одним и тем же, единым разумом, который оказывает и сознательное влияние.

Основным предположением когнитивной психологии 1970-х годов было то, что высшие психические процессы почти полностью находятся под управлением сознательного⁷. Но по мере развития исследований, начиная с 1980 года, выяснилось, что роль бессознательных процессов в повседневной жизни гораздо больше, чем кто-либо когда-либо подозревал.

Поведенческие данные в социальной и мотивационной психологии последовательно указывают на то, что бессознательные процессы имеют те же особенности в характеристике и функционировании, что и сознательная деятельность. Это было подтверждено исследованиями томографии мозга, показывающими, что одни и те же области мозга – например, реагирующие на вознаграждение и стимул или участвующие в вычислениях при принятии сложных решений – были активны независимо от того, знал ли человек об этом процессе или нет. Существует единый разум, и он может действовать в двух режимах: как сознательно, так и бессознательно.

Основные механизмы воздействия бессознательного приходят к нам из прошлого, настоящего и будущего⁸. Из прошлого – глубокие и основные мотивации из нашего эволюционного наследия, такие как выживание и безопасность, добыча ресурсов, размножение и установка социальных связей. Недавние исследования показали, что даже абстрактные социальные установки, такие как консервативная или либеральная политическая идеология или отно-

шение к иммиграции, находятся под влиянием этих базовых мотиваций.

Но и личное прошлое человека, а именно переживания раннего детства, о которых он не помнит будучи взрослым, также оказывает свое бессознательное влияние. Проспективные исследования младенцев, чья привязанность к матери была оценена в возрасте 1 года, показали, что это оказывало влияние на то, сколько друзей у них будет в старшей школе, и насколько часто их романтические отношения распадались в возрасте 20 лет.

В настоящее время поведение и эмоции окружающих нас людей заразительны для нас. Этот эффект сейчас стал еще более выражен благодаря социальным сетям и медиа-ресурсам. Люди, которых мы даже не знаем, влияют на нас, и это может вносить вклад в развитие ожирения и депрессии.

Но как будущее может влиять на нас бессознательно, если оно еще не произошло? Дело в том, что наш разум способен путешествовать во времени и проводит много времени в будущем. Текущие цели наших будущих планов окрашивают то, как мы видим настоящее. Таким образом, то, что хорошо для достижения поставленной цели, становится хорошим для нас, даже если это противоречит нашим основным ценностям и нашей личности. Если говорить о более позитивной стороне, то наши цели способны действовать на нас неосознанно, в то время как наше сознание занято чем-то другим. И этот феномен, как отмечают многие известные писатели и ученые, оказывал позитивное влияние на их творчество и интуицию.

Психология хоть и молодая наука, но она уже была благословлена работами великих мыслителей, которые вложили в нее много усилий. Оглядываясь назад, можно сказать, что ни один из них не был полностью прав, но ни один из

них не был и полностью неправ. Объединив их коллективную мудрость, мы сможем получить более полное и точное представление о человеческом разуме, включая сложные и адаптивные способы его бессознательного функционирования.

John A. Bargh

Department of Psychology, Yale University, New Haven, CT, USA

Перевод: Симонов Р. В. (Санкт-Петербург)

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

John A. Bargh. The modern unconscious. World Psychiatry 2019; 18(2):225-226

Библиография

1. Watson J. Psychol Rev 1913;20:158-77.
2. Skinner B.F. Verbal behavior. New York: Appleton-Century-Crofts, 1957.
3. Crabtree A. From Mesmer to Freud: magnetic sleep and the roots of psychological healing. New Haven: Yale University Press, 1993.
4. Perry C, Laurence J-R. In: Bowers KS, editor; Meichenbaum D, editor. (eds). The unconscious reconsidered. New York: Wiley, 1984:9-48.
5. Popper K. The logic of scientific discovery. London: Hutchinson & Co, 1959.
6. Bargh JA, Ferguson ML. Psychol Bull 2000;126:925-45.
7. Neisser U. Cognitive psychology. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1967.
8. Bargh JA. Before you know it: the unconscious reasons we do what we do. New York: Simon & Schuster, 2017.

DOI: 10.1002/wps.20625

Терапия принятия и ответственности: к единой модели изменения поведения

Хорошо зарекомендовавшие себя исследовательские программы должны оцениваться относительно прогресса в достижении своих поставленных целей. 35-летняя программа развития терапии принятия и ответственности (assertance and commitment therapy – АСТ; произносится как слово, а не как аббревиатура) следовала необычайно длинной стратегии, которая была продиктована амбициозной целью: создание единой процессуальной модели того, как облегчить психологические проблемы человека и способствовать его поведенческой эффективности¹.

Вместо того, чтобы создавать и развивать определенный протокол для лечения конкретных синдромов, исследование АСТ с самого начала основывалось на альтернативном видении, более характерном для своих корней в анализе поведения и ранней поведенческой терапии: а именно, стремлении идентифицировать процессы изменения, которые облегчают психологическое развитие на основе принципов, которые имеют высокую точность и широту применения, а также глубину на всех уровнях анализа.

В настоящий момент наша работа охватывает более 2000 исследований, в числе которых есть результаты АСТ; исследования модели психологической гибкости, лежащей в основе АСТ (и ее первичных психологических процессов изменения принятия, когнитивного разделения, гибкого внимания к настоящему, трансцендентного чувства собственного достоинства, ценностей и ответственности); и работа над теорией относительных фреймов (анализ человеческого

познания, который добавляет необходимые принципы символического обучения к существующим принципам поведенческой и эволюционной науки, на которых стоит вся программа «контекстуальной поведенческой науки»¹).

В настоящее время проводится более 280 рандомизированных контролируемых исследований АСТ при участии почти 33 000 человек (см. bit.ly/ACTRCTs), практически во всех основных областях психического и поведенческого здоровья, а также во многих социальных и реабилитационных направлениях²; более 60 посреднических исследований; десятки компонентных исследований³; оценочные системы, начиная от неявных мер до явных поведенческих мер, во всех областях процесса, определенных исследовательской программой; лонгитюдные 10-летние исследования процессов гибкости; и исследования лечения с последующим наблюдением в течение пяти лет. Примерно 90% существующей исследовательской базы появилось за последнее десятилетие. В настоящее время существует 40 метаанализов этих данных, в том числе одиннадцать только за последний год.

Характеризовать быстро расширяющиеся данные с широкими интерпретациями рискованно, потому что любое конкретное утверждение может иметь одно или два исключения, но я считаю, изучение этих данных позволяет сделать следующие выводы.

Во-первых, результаты АСТ столь же хороши, а в некоторых случаях даже лучше, чем альтернативные научно

обоснованные подходы, направленные на конкретные области психического и поведенческого здоровья (тревога, депрессия, потребление наркотиков, хроническая боль и т.д.), но они получены в результате единой унифицированной модели изменения поведения.

Во-вторых, АСТ работает в основном путем изменения процессов психологической гибкости. Когда эти процессы успешно модифицируются методами АСТ, следуют долгосрочные положительные результаты, будь то в традиционных областях психопатологии, поведенческих аспектах физического здоровья (диета, физические упражнения, борьба с болезнями), социальных областях, таких как уменьшение предрассудков и их влияния, или положительные результаты в спорте, бизнесе, лидерстве, отношениях и аналогичных областях. АСТ и процессы психологической гибкости имеют отношение к гораздо более широкому кругу человеческих функций, чем только к решению проблем психического здоровья.

В-третьих, АСТ является ярким примером «терапии, основанной на процессе»^{4,5}, в которой метод вмешательства определяется не протоколом, а практической моделью, содержащей ограниченный набор научно обоснованных процессов, отвечающих потребностям конкретного человека и связанным набором научно обоснованных программ, которые могут быть развернуты на индивидуальной основе, чтобы изменить отдельные процессы, для того чтобы помочь отдельным клиентам достичь своих целей в области здоровья и благосостояния по целому ряду целевых показателей, помимо значения даже таких терминов, как «трансдиагностика». Таким образом, АСТ является успешным «доказательством концепции» «терапии, основанной на процессе», предлагая более общеприменимую альтернативу эпохе «протоколов для синдромов», которая доминировала в доказательной психологической и психиатрической помощи в течение последних нескольких десятилетий, а сейчас, вероятно, уходит.

В-четвертых, хотя методы АСТ надежно изменяют процессы психологической гибкости, как это делают некоторые другие методы, они не в состоянии повлиять на небольшой набор параметров, которые в настоящее время даже трудно охарактеризовать. В тех случаях, когда вмешательство со стороны АСТ не приводит к успешному изменению процессов психологической гибкости, результаты оказываются неудовлетворительными, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования процедур, связанных с базовой моделью процесса.

В-пятых, процессы психологической гибкости образуют согласованный набор, и результаты менее позитивны, что-то из этого набора не затрагивается. Психологическая гибкость способствует здоровым формам изменчивости (через принятие и когнитивное разделение), отбора (через ценности), удержания (через поведенческие привычки, сформированные практикой и интеграцией паттернов совершенных действий) и ситуационной чувствительности (через гибкое внимание к настоящему и большее осознание, возникающее из трансцендентного чувства собственного достоинства), которые нацелены на необходимые измерения развития (аффект; познание; внимание; мотивация; самость; явное поведение) на правильном уровне отбора (подтелесном; телесном; групповом).

Из-за этого акцента на изменчивости и селективном удержании в контексте нужного измерения и уровня психологическая гибкость обеспечивает когерентный набор навыков, совершенно необходимых для развития поведенческих систем. Для различных форм психологической помощи полезно вписываться в расширенный эволюционный синтез⁶, поскольку они могут сочетаться с эволюционно разумными процессами на других уровнях анализа для

создания программ конкретных изменений, таких как сочетание индивидуальных изменений с усилиями по развитию более просоциальных групп⁷. Если исследовательская программа АСТ будет признана успешной, она косвенно подчеркнет ценность возможной интеграции эволюционной и поведенческой наук⁸.

В-шестых, АСТ может успешно оказываться в самых различных условиях (например, амбулаторно, стационарно), разными средствами (например, онлайн, книги, приложения, личный контакт), разными формами (например, группы, индивидуальная терапия, поддержка сверстников), специалистами (например, медсестры, профессиональные терапевты, физиотерапевты, психологи, психиатры) и формами лечения (например, профилактика, острое состояние, поддерживающая терапия). Надежные исследовательские программы АСТ существуют во всех частях мира, и связь между процессами психологической гибкости и результатами лечения аналогична в разных культурах, этнических группах, языках и религиозных традициях.

Наконец, теория относительных фреймов является эволюционно разумной моделью познания, которая может быть использована для совершенствования методов АСТ¹, для получения дополнительных методов изменения в психотерапии⁹ и для облегчения работы в области образования, нарушений развития, развития интеллекта в нормальных популяциях, скрытого познания и во многих других прикладных областях поведенческой науки¹⁰.

Таким образом, программа АСТ представляется очень прогрессивной, так как ставит перед собой крайне амбициозные цели. Многое еще предстоит сделать, но АСТ уже зарекомендовала себя как жизнеспособная форма доказательной терапии, основанной на единой модели изменения поведения, базирующейся на эволюционных и контекстуальных принципах поведенческой науки.

Steven C. Hayes

Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)

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

Hayes SC. Acceptance and commitment therapy: towards a unified model of behavior change. *World Psychiatry* 2019;18(2):226-227.

Библиография

1. Zettle RD, Hayes SC, Barnes-Holmes D et al (eds). The Wiley handbook of contextual behavioral science. Chichester: Wiley/Blackwell, 2016.
2. Hooper N, Larsson A. The research journey of acceptance and commitment therapy (ACT). New York: Springer, 2015.
3. Levin ME, Hildebrandt MJ, Lillis J et al. *Behav Ther* 2012;43:741-56.
4. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2017;16:245-6.
5. Hayes SC, Hofmann SG (eds). Process-based CBT: the science and core clinical competencies of cognitive behavioral therapy. Oakland: Context Press/New Harbinger, 2018.
6. Wilson DS, Hayes SC, Biglan T et al. *Behav Brain Sci* 2014;34:395-416.
7. Atkins P, Wilson DS, Hayes SC. Prosocial: using evolutionary science to build productive, equitable, and collaborative groups. Oakland: Context Press/New Harbinger (in press).
8. Wilson DS, Hayes SC (eds). Evolution and contextual behavioral science: an integrated framework for understanding, predicting, and influencing human behavior. Oakland: Context Press/New Harbinger, 2018.
9. Villatte M, Villatte J, Hayes SC. Mastering the clinical conversation: language as intervention. New York: Guilford, 2015.
10. Dymond S, Roche B (eds). Advances in relational frame theory: research and application. Oakland: New Harbinger, 2013.

DOI: 10.1002/wps.20626

Необходимость более детального изучения эффекта ноцебо

За последние года много обсуждений посвящается эффекту плацебо и крайне мало внимания уделяется эффекту ноцебо, как в клинических испытаниях, так и в медицинской практике¹⁻³. К сожалению, психиатрия – это специальность, в которой мы меньше всего знаем о ноцебо, несмотря на то, что она, вероятно, играет значительную роль в психических расстройствах. Действительно, психические расстройства трудно исследовать в этом отношении как с клинической, так и с нейробиологической точек зрения в сравнении, например, с двигательными расстройствами или болью.

Эффект ноцебо – злой близнец эффекта плацебо, по вине которого отрицательные переживания пациента могут привести к клиническому ухудшению^{1,2}. Поэтому он может предоставить важную информацию о психологических факторах, участвующих в формировании и течении заболевания.

Хотя существует ряд клинических испытаний в психиатрии, в которых были оценены и описаны эффекты ноцебо, из этих исследований можно получить мало информации, поскольку психологические и нейробиологические основы трудно экстраполировать. Например, в метаанализе клинических испытаний антидепрессантов был обнаружен значительный эффект ноцебо, но его возможные причины не удалось установить⁴. Действительно, в клинических испытаниях без лекарственных средств контрольная, психологические факторы не могут быть отлучены от текущего расстройства пациента и от их регрессии до средних значений.

В психиатрии, на сегодняшний день, нам стоило бы подходить к эффекту ноцебо так же, как и к другим медицинским состояниям, в которых нам известны основополагающие механизмы. Это непростая задача, которую нужно будет решить в будущих исследованиях, но цель стоит того, учитывая, что нейробиологический подход к феномену ноцебо приносит выгоду в других условиях^{1,2}.

Например, боль – состояние, в котором эффект ноцебо был изучен наиболее подробно. Многие механизмы, работающие в гипералгезии ноцебо, включают личные факторы пациента, физиологическое его состояние и нейробиологические особенности. Недавние исследования обнаружили множество биологических основ, таких как холецистокинетическая и циклооксигеназная гиперактивность². Кроме того, методы визуализации мозга, включая функциональную магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию, задокументировали участие нескольких областей головного и даже спинного мозга в гипералгетической реакции ноцебо⁵.

Этот механистический подход к феномену ноцебо важен по крайней мере по двум причинам. Во-первых, он демонстрирует, что эффекты ноцебо связаны с изменениями в мозге пациента. Во-вторых, это предполагает, что понимание этих эффектов может улучшить медицинскую практику и клинические испытания: на самом деле то, что мы хотим сделать в обычной медицинской практике, – это максимизировать эффекты плацебо при минимизации эффектов ноцебо, тогда как в клинических испытаниях мы стремимся минимизировать как эффекты плацебо, так и эффекты ноцебо.

Феномен ноцебо также важен в решении некоторых проблем в биопсихосоциальной модели. Например, в недавнем исследовании мы изучали роль негативных ожиданий, крайне важных в феномене ноцебо, при гипоксической головной боли, для того, чтобы понять их вклад в формиро-

вание головной боли⁶. Мы обнаружили, что биологические, психологические, социальные факторы влияют не только на возникновение головной боли, но даже на биохимические изменения, связанные с гипоксией, такие как повышение активности циклооксигеназы. Это прямой пример того, как негативные психологические факторы могут взаимодействовать с биологическими в механизме возникновения болезни.

В условиях клинических испытаний эффекты ноцебо представляют собой важный источник путаницы и неправильных интерпретаций. Например, частота побочных явлений, отмеченных в плацебо-контролируемых клинических испытаниях трех различных классов противомигренозных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, триптаны и противосудорожные препараты), была очень высокой, и, что наиболее интересно, побочные явления в плацебо-контроле соответствовали тем из противомигренозных препаратов, с которыми плацебо сравнивалось⁷. Наиболее вероятное объяснение этих побочных явлений, что перечень возможных неблагоприятных событий, приведенных в формах добровольного согласия, порождает негативные ожидания.

При депрессии отмечается аналогичный эффект. В сравнении показателей побочных эффектов, зарегистрированных в плацебо-контроле клинических исследований трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способ, которым эти побочные эффекты были зарегистрированы, существенно влиял на показатели этих эффектов⁸. Всего были проанализированы данные по 143 плацебо-контролируемым рандомизированным исследованиям и по 12 742 пациентам. Более систематическая оценка привела к более значимым показателям, чем менее систематизированная оценка. Гораздо более значимые побочные эффекты были обнаружены у трициклических антидепрессантов, в сравнении СИОЗС плацебо-группой, среди которых были сухость в полости рта, сонливость, запоры, сексуальные проблемы. В целом на профили неблагоприятного эффекта сильно влияли ожидания исследователей и пациентов, при этом картина неблагоприятного эффекта группы плацебо сильно напоминала неблагоприятные эффекты группы лекарственных препаратов.

Лучшее понимание эффектов ноцебо в психиатрии может иметь решающее значение как в клинических испытаниях, так и в обычной медицинской практике. Контролируя негативные ожидания пациентов, мы могли бы в какой-то степени уменьшить уровень низкого комплаенса и отказов от лечения.

Например, необходимо пересмотреть то, как мы составляем информированное добровольное согласие. Нужно больше внимания уделить предложениям, которые могут привести к негативным ожиданиям. Также взаимодействие доктора и пациента должно быть нацелено на избегание негативных коммуникаций. Например, в исследовании противогриппозной вакцинации люди, которые были проинформированы о проценте лиц, у которых побочные эффекты не развиваются (позитивная коммуникация), показали более низкий уровень побочных эффектов в сравнении с людьми, которые были информированы о проценте лиц, у которых развиваются побочные эффекты (негативная коммуникация)⁹.

В заключение мы считаем, что будущие психиатрические исследования должны попытаться лучше понять феномен

ноцебо с разных точек зрения. Нейробиологический подход мог бы дать нам информацию о биологической основе эффекта ноцебо при психических расстройствах, в то время как методологическая перспектива могла бы помочь нам разработать более эффективные клинические испытания. В целом, как медицинская практика, так и отношения между врачом и пациентом извлекают из этих исследований пользу.

**Fabrizio Benedetti^{1,2}, Elisa Frisaldi¹,
Alessandro Piedimonte¹**

¹Department of Neuroscience, University of Turin Medical School, Turin, Italy;

²Plateau Rosà Laboratories, Plateau Rosà, Italy/Switzerland

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)

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

Benedetti F, Frisaldi E, Piedimonte A. The need to investigate nocebo effects in more detail. *World Psychiatry* 2019;18(2):227-228.

Библиография

1. Benedetti F, Carlino E, Piedimonte A. *Lancet Neurol* 2016;15:736-47.
2. Benedetti F. *Neuron* 2014;84:623-37.
3. Wager TD, Atlas LY. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:403-18.
4. Mitsikostas DD, Mantonakis L, Chalarakis N. *Psychiatry Res* 2014; 215:82-6.
5. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C et al. *Science* 2017;358:105-8.
6. Barbani D, Camerone E, Benedetti F. *Can J Pain* 2018;2:160-8.
7. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L et al. *Pain* 2009;146:261-9.
8. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A et al. *Drug Safety* 2009; 32:1041-56.
9. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1271-6.

DOI: 10.1002/wps.20627

Основные уроки, извлеченные из деятельности международного сообщества INDIGO по вопросам стигматизации и дискриминации в области психического здоровья

Стигматизация людей с психическими заболеваниями может способствовать неблагоприятным последствиям, включая ограниченный доступ к получению медицинской помощи по поводу как психического, так и соматического здоровья; сокращение продолжительности жизни; исключение из системы высшего образования и ограничение трудовой деятельности; повышение риска контактов с системой уголовного правосудия; преследование; нищета и бездомность¹.

Программа ВПА «Откройте двери» (Open The Doors) была инициирована одним из нас (NS) в 1999 году и включала как практические, так и исследовательские компоненты в 23 странах мира. Эта работа привела к созданию секции по стигматизации ВПА (WPA Stigma Section) и к организации серии проводимых раз в 2 года международных конференций по вопросам стигматизации под названием «Вместе против стигматизации» (Together Against Stigma).

Впоследствии мы создали исследовательское сообщество INDIGO (Международное исследование исходов дискриминации и стигматизации, International Study of Discrimination and Stigma Outcomes) для проведения исследований, связанных со стигматизацией и дискриминацией (<http://www.indigo-group.org/>). Здесь мы подводим итоги работы сообщества INDIGO за последнее десятилетие и излагаем полученную информацию.

На первом этапе коллеги из 27 стран мира согласились присоединиться к сообществу и мы осознали, что не существует подходящих шкал для измерения дискриминации, связанной с психическими заболеваниями. Поэтому мы создали шкалу дискриминации и стигмы (Discrimination and Stigma Scale, DISC), которая, как было установлено, обладает сильными психометрическими свойствами². С 2012 года шкала DISC-12 была использована 216 исследователями в 55 странах мира.

В нашем первом глобальном проекте, посвященном стигматизации, шкала DISC-12 была использована для опроса 729 человек с клиническим диагнозом шизофрении в 27 странах. Результаты показали, что более 90% из них подверглись дискриминации из-за своего психического состоя-

ния³. Большинство людей (72%) сообщили о необходимости скрывать свой диагноз. Результаты подтвердили универсальность дискриминации, отрицательно сказывающейся на людях с шизофренией.

Затем мы оценили 1082 человек с большим депрессивным расстройством в 35 странах и обнаружили, что 79% сообщили о дискриминации по крайней мере в одной области жизни. При дальнейшем изучении данных мы неожиданно обнаружили более высокие уровни дискриминации в странах с высоким уровнем дохода по сравнению со странами со средним и низким уровнем дохода (middle and low-income countries, LMIC)⁴.

Мы концептуализировали стигматизацию в отношении ее трех компонентов: знания, отношения и поведения. Поэтому мы разработали и психометрически проверили следующий набор шкал и других измерительных инструментов в отношении этих областей для того, чтобы они стали свободно доступными для исследователей по всему миру: шкала преград к получению помощи (Barriers to Access to Care Scale, BACE), сформулированная после систематического обзора барьеров при обращении за помощью⁵; оценка затрат, связанных с дискриминацией (Costs of Discrimination Assessment, CODA), оценивающая издержки, связанные с психическим заболеванием в результате влияния дискриминации⁶; короткая версия шкалы DISC-12 (DISCUS), с хорошими психометрическими свойствами и сопоставимой надежностью и валидностью с исходной шкалой; опросник осведомленности о психическом здоровье (Mental Health Knowledge Schedule, MAKES), оценивающий имеющиеся знания, касающиеся психического здоровья⁷; шкала «Психическое заболевание: отношение врачей» (Mental Illness: Clinicians' Attitudes, MICA), оценивающая отношение медицинских работников или студентов-медиков к людям с психическими заболеваниями⁸; опросник ожидаемой дискриминации (Questionnaire of Anticipated Discrimination, QUAD), выявляющий будущие ожидания дискриминации⁹; и шкала сообщенного и предполагаемого поведения (Reported and Intended Behaviour Scale, RIBS), краткий способ оценки вышеуказанных областей¹⁰.

Эти шкалы предназначены для глобального и открытого доступа. Они могут быть переведены на любой язык при условии, что каждый перевод будет скопирован в архив Королевского колледжа Лондона, чтобы быть свободно доступным для других исследователей. До настоящего времени шкалы проекта INDIGO были переведены в общей сложности на 31 язык. За последние пять лет они использовались в 67 странах. Шкалы доступны по запросу (maria.milenova@kcl.ac.uk).

После этапа работы над инструментарием мы больше сосредоточились непосредственно на исследованиях вмешательств. Мы подготовили описательную часть и систематический обзор мировой литературы о мерах по уменьшению стигматизации и дискриминации¹ и документ об исследованиях вмешательств в LMICs.

В целом эти обзоры устанавливают, что: а) социальный контакт (т.е. межличностный контакт между людьми с психическим заболеванием и без него) является наиболее доказанным активным методом для уменьшения стигматизации и дискриминации, связанных с психическими заболеваниями; б) такой социальный контакт наиболее эффективен в образовательных учреждениях для молодых людей; в) появляются доказательства того, что виртуальный/контакт посредством социальных сетей может быть столь же эффективным, как и прямой контакт лицом к лицу; и г) существует пробел в исследованиях по всем этим вопросам в LMICs.

С момента создания сообщества INDIGO мы извлекли следующие уроки о том, как оно может стать успешным, продуктивным и устойчивым:

- *Четкие основополагающие правила* имеют жизненно важное значение с точки зрения роли и ответственности всех партнеров.
- *Создание учебного сотрудничества*: мы активно призываем участников поддерживать друг друга, особенно в аналогичных языковых или ресурсных условиях.
- *Принятие долгосрочной перспективы устойчивого развития потенциала*: для того чтобы международное исследовательское сообщество могло выжить, не говоря уже о том, чтобы оно могло процветать, необходимо целенаправленно поддерживать академический персонал, находящийся на раннем и среднем этапах карьеры.
- *Распределенная модель лидерства для совместной ответственности и сотрудничества*: мы сочли полезным распределить конкретные роли в отдельные перечни работ и создать целевые группы для каждой из этих задач.
- *Свобода в пределах определенных рамок*: координационный центр согласовывает с сотрудниками по проектам, какими будут их конечные продукты или результаты, когда они будут доставлены, а также промежуточные шаги или этапы, которые необходимо будет выполнить до определенного периода времени.
- *Междисциплинарный подход к исследованиям*: сообщество предоставляет уникальный ресурс для развития новых исследований в области стигматизации, привлекая различные междисциплинарные навыки.
- *Регулярное общение*: жизненно важно создать чувство принадлежности к значимой группе коллег и отмечать как промежуточные, так и окончательные успехи проекта.

Из нашей работы в сообществе INDIGO мы узнали, что стигматизация и дискриминация универсальны, что они обратимы и что существуют некоторые различия в их проявлениях в разных культурах. Мы по-прежнему приветствуем коллег, желающих присоединиться к этому сообществу, и сейчас мы рассматриваем вопрос о том, каким образом накопленный сообществом опыт может быть использован для борьбы со стигматизацией в других областях.

Graham Thornicroft¹, Ioannis Bakolis¹, Sara Evans-Lacko^{1,2}, Petra C. Gronholm^{1,2}, Claire Henderson¹, Brandon A. Kohrt³, Mirja Koschorke¹, Maria Milenova¹, Maya Semrau^{1,4}, Nicole Votruba¹, Norman Sartorius⁵

¹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK;

²Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science, London, UK;

³Department of Psychiatry, George Washington University, Washington, DC, USA;

⁴Global Health and Infection Department, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, UK;

⁵Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Thornicroft G, Bakolis I, Evans-Lacko S et al. Key lessons learned from the INDIGO global network on mental health related stigma and discrimination. *World Psychiatry* 2019;18(2):229-230.

G. Thornicroft поддерживается проектом Emerald the European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013). Настоящая работа является результатом программы улучшения психиатрической помощи (PRogramme for Improving Mental health care, PRIME). Исследование было поддержано Национальным институтом медицинских исследований (National Institute for Health Research, NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South London at King's College London Foundation Trust. Высказанные мнения являются мнениями авторов, а не обязательно Национальной службы здравоохранения Соединенного Королевства, NIHR или Министерства здравоохранения Соединенного Королевства. В.А. Kohrt поддерживается национальными институтами здравоохранения США (US National Institutes of Health) (K01MH104310, R21MH111280).

Библиография

1. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. *Lancet* 2016;387:1123-32.
2. Brohan E, Slade M, Clement S et al. *Psychiatr Prax* 2011;38.
3. Thornicroft G, Brohan E, Rose D et al. *Lancet* 2009;373:408-15.
4. Lasalvia A, Zoppei S, Van Bortel T et al. *Lancet* 2013;381:55-62.
5. Clement S, Brohan E, Jeffery D et al. *BMC Psychiatry* 2012;12:36.
6. Wright S, Henderson C, Thornicroft G et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:787-95.
7. Evans-Lacko S, Little K, Meltzer H et al. *Can J Psychiatry* 2010;55:440-8.
8. Gabbidon J, Clement S, van Nieuwenhuizen A et al. *Psychiatry Res* 2013;206:81-7.
9. Gabbidon J, Brohan E, Clement S et al. *BMC Psychiatry* 2013;13:297.
10. Evans-Lacko S, Rose D, Little K et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011;20:263-71.

DOI: 10.1002/wps.20628

К проблеме опиоидного кризиса в глобальном масштабе

Начиная с 2015 года Офис Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC), который является неофициальным научным сообществом (ISN) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), стремится донести последнюю научную информацию в области наркологии с целью активизации остро необходимых дискуссий в комиссии по наркотическим средствам (Commission on Narcotic Drugs, CND) – директивном органе Организации Объединенных Наций, несущем главную ответственность за вопросы контроля над наркотиками^{1,2}.

Кризис, связанный с передозировкой опиоидов, представляет собой все более глобальную проблему³, связанную с высокими показателями заболеваемости и смертности^{4,5}. Ситуация, близкая к эпидемии, согласно официальным документам наиболее выражена в Северной Америке, однако серьезное положение складывается во всем мире. Между тем, миллионы людей во всем мире страдают от умеренной до тяжелой степени боли без доступа к опиоидным анальгетикам, несмотря на положения международных конвенций по психоактивным средствам¹. По этим причинам в ходе 61-й сессии CND ISN изучило кризис, связанный с передозировкой опиоидов, и представило заявление с рекомендациями для рассмотрения CND.

Для поддержания хрупкого равновесия между уменьшением барьеров на пути лечения боли и предотвращением распространения эпидемии передозировки опиоидами необходимо применение эффективных мер общественного здравоохранения.

Эпидемия передозировки опиоидами является сложной, неоднородной, многофакторной и быстро меняющейся. Как представляется, эпидемии связанных с опиоидами смертей в Северной Америке способствовали три условия: излишнее доверие (overreliance on), назначение и использование чрезмерных доз опиоидных анальгетиков для обезбоживания⁶, доступность дешевого чистого героина и крупномасштабные поставки незаконного фентанила и его аналогов⁷.

Среди ключевых стратегий борьбы с нынешним опиоидным кризисом в Америке или предотвращения такого кризиса в других странах признается, что первоначально важным является обеспечение доступа к комплексному, основанному на доказательствах и качественному лечению расстройств, связанных с употреблением опиоидов, в рамках модели непрерывной помощи. Соответствующие услуги должны предоставляться людям с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, в соответствии со стадией и тяжестью этих расстройств, причем меры реагирования должны варьироваться от доступных информационно-разъяснительных мероприятий до многоаспектных и многоступенчатых программ реабилитации и социальной реинтеграции, включая лечение медицинских или психиатрических сопутствующих заболеваний.

Органы государственной власти должны осуществлять мониторинг и контроль финансовых средств, выделяемых на оказание лечебных услуг на местном уровне, с тем чтобы обеспечить наиболее эффективное с точки зрения затрат оказание таких услуг.

Важно отметить, что лекарства должны предоставляться бесплатно и в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению опиоидных расстройств. Кроме того, медицинские работники (врачи, медсестры, фельдшеры, помощники врачей) должны быть в полной мере задействованы и

надлежащим образом подготовлены по вопросам скрининга, лечения и поддержки лиц, страдающих расстройствами, связанными с употреблением опиоидов.

Расширение доступа к налоксону оказалось эффективным средством профилактики передозировки опиоидов. Налоксон должен быть предоставлен в распоряжение медицинским работникам и другим лицам, оказывающим первую помощь, наряду с надлежащим обучением его применению, а также другим реанимационным мероприятиям.

Преодоление социальной изоляции и борьба с маргинализацией, стигматизацией и дискриминацией пациентов с расстройствами, связанными с употреблением опиоидов, являются важнейшими элементами обеспечения доступа к услугам общественного здравоохранения, приверженности терапии и эффективности вмешательств, включая профилактику передозировки. Для содействия предупреждению употребления психоактивных веществ, а также качественного лечению и терапии расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, необходимы соответствующая государственная политика и клинические рекомендации. Учитывая высокий уровень рецидивов и смерти от передозировки после освобождения из тюрьмы, необходимо установить более тесную координацию между системой здравоохранения и уголовного правосудия для обеспечения эффективных мер профилактики передозировки опиоидов в рамках программ лечения и ухода за наркоманами во время и после освобождения.

Кроме того, странам необходимо осуществлять систематический сбор данных, мониторинг и оценку систем раннего предупреждения в целях превенции и разработки стратегий сокращения масштабов злоупотребления существующими и новыми синтетическими опиоидами.

ISN были сформулированы следующие рекомендации:

- Расширение доступа к качественному, основанному на доказательствах лечению расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в рамках модели непрерывного ухода с учетом хронического и рецидивирующего характера наркомании, включая информационно-просветительские мероприятия на местном уровне, контроль за долгосрочной реабилитацией и координацию служб/учреждений/гражданского общества в рамках систематического реагирования.

- Признание доступа к лечению, включая обезбоживание при расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ, в качестве одного из основных прав на здоровье для облегчения страданий и защиты пациентов от жестокого, бесчеловечного или унижающего достоинство обращения.

- Обеспечение надлежащего обезбоживания во избежание злоупотребления опиоидными анальгетиками и другими потенциально вызывающими привыкание лекарствами, признавая при этом тяжесть состояния, вызываемого хронической болью.

- Принятие стратегий, разработанных UNODC и ВОЗ совместно с соответствующими структурами, для обеспечения рационально регулируемого, безопасного и эффективного обеспечения доступности опиоидов для лечения боли и лекарственных средств для лечения расстройств, связанных с употреблением опиоидов (метадон, бупренорфин и налтрексон) и передозировки опиоидов (налоксон) по доступной цене для обеспечения доступа к этим основным, а иногда и жизненно важным, лекарственным средствам. На пути доступа к контролирующим

лекарствам для медицинских целей эта стратегия должна также предусматривать устранение других препятствий, таких как неадекватное законодательство и регулирование, недостаточная подготовка медицинских работников и недостаток информированности, сочетающийся с сохраняющимися стигматизирующими взглядами среди населения.

- Использование стандартизированного, основанного на доказательствах скрининга для оценки риска злоупотребления опиоидами среди тех, кто нуждается в лечении боли.

- Обеспечение дополнительного контроля и тщательного наблюдения при назначении опиоидов лицам, подверженным риску расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ.

- Предоставление доступных услуг по скринингу и лечению психических расстройств, особенно среди молодежи, в целях предотвращения развития восприимчивости к расстройствам, связанным с употреблением психоактивных веществ.

- Содействие проведению исследований с использованием контролируемых лекарств, включая синтетические опиоиды, для получения новых знаний о том, как купировать передозировку или смягчить неблагоприятные последствия. Как указано в конвенциях ООН, контролируемые вещества должны быть доступны для медицинских и научных целей. Ненужные барьеры должны быть устранены.

- Предложить ВОЗ обновить рекомендации по лечению расстройств, связанных с употреблением опиоидов, и приступить к разработке новых рекомендаций по эффективному лечению хронической боли, не связанной со злокачественными новообразованиями.

Авторы благодарят С. Gamboa-Riano за ее ценную редакционную работу. Только авторы несут ответственность за мнения, высказанные в этой работе, которые необязательно отражают взгляды, решения или политику учреждений, с которыми они связаны. Представителями Неофициального научного сообщества UNODC-BO3 являются: M. Chakali, C. Fabián Damin, G. Fischer, T. Mota Ronzani, S. Toteva Zhenkova, M. Zhao, Z. Liu, O. Scoppetta Diaz Granados, M. Mahfouz, P. Arwidson, T. Pfeiffer-Gerschel, E. Adjei-Acquah, R. Lal, S. Ben Ezra, P. Rosca, C. Leonardi, I. Maremmanni, S. Maua, M.T. Matar, J.A. Villatoro Velázquez, J. Toufiq, I. Obot, J.G. Bramness, K.M. Ostaszewski, M.J. Rodrigues Dias, S.N. Al-Emadi, E.A. Bryun, G. Korchagina, E. Krupitskiy,

O.A. Alibrahim, T. Hernández Fernández, M. Torrens, N. Stenström, M.P. Schaub, J. Strang, M. Boyle, S. Gust, A.T. McLellan, S. Weiss, G. Campello, E. Saenz, A. Busse, K. Vyshinskiy, A. Püllely, D. Krupchanka.

Nora D. Volkow¹, María Elena Medina-Mora Icaza², Vladimir Poznyak³, Shekhar Saxena³, Gilberto Gerra⁴, and the UNODC-WHO Informal Scientific Network

¹National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA;

²National Institute of Psychiatry Ramón de la Fuente, Mexico City, Mexico;

³Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland;

⁴Drug Prevention and Health Branch, United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, Austria

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Volkow N, Medina-Mora Icaza ME, Poznyak V et al. Addressing the opioid crisis globally. *World Psychiatry* 2019;18(2):231-232.

Библиография

1. United Nations Office on Drugs and Crime. Outcome document of the 2016 United Nations General Assembly special session on the world drug problem. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2016.
2. Volkow ND, Poznyak V, Saxena S et al. *World Psychiatry* 2017;16:213-4.
3. DuPont RL. *Brain Res Bull* 2018;138:112-4.
4. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2018.
5. United Nations Office on Drugs and Crime. The International Drug Control Conventions Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol Convention on Psychotropic Substances of 1971 United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988 with final acts and resolutions. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime, 2013.
6. Cochran G, Bacci JL, Ylloja T et al. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:248-56.e6.
7. Compton MW. Research on the use and misuse of fentanyl and other synthetic opioids. www.drugabuse.gov.

DOI: 10.1002/wps.20633

Нейрокогнитивные расстройства в МКБ-11: новое предложение и его итог

Оптимальная классификация заболеваний, включающих нейрокогнитивное нарушение, в течение последних нескольких лет являлась областью профессиональных разногласий между психиатрией и неврологией. Это нашло отражение в группировках «нейрокогнитивных расстройств» в главе 6, посвященной психическим расстройствам, и «расстройств с нейрокогнитивными нарушениями как одной из основных особенностей» в главе 8, посвященной заболеваниям нервной системы, в предварительной версии МКБ-11.

Разногласия по поводу размещения деменций в МКБ-11 были урегулированы международным консенсусом после вмешательства нескольких научных ассоциаций в области психического здоровья¹, при этом категории деменций были включены в главу 6, а их основные причины представлены в главе 8, в соответствии с логикой МКБ-10.

В августе 2018 года группа неврологов разместила на сайте МКБ-11 «предложение по комплексным иерархическим изменениям», предлагающее заменить «сосудистую деменцию» на «сосудистое когнитивное нарушение» (vascular cognitive impairment, VCI)². Ссылаясь на публикацию «учебника для начинающих»³, VCI было определено как «вклад сосудистой патологии в когнитивные нарушения любой выраженности, от субъективного когнитивного снижения и легких когнитивных нарушений до деменции». Фактически, в предложении утверждается, что термин «сосудистая деменция», используемый в главе 6, стал «устаревшим» и должен быть заменен на VCI в главе 8.

Заявленное обоснование³ заключалось в том, что «сосудистая патология часто встречается у пожилых людей с когнитивным снижением и без него... в основном вызванная сочетанием дегенеративной патологии мозга в сочетании с ишемией...; это требует тщательного неврологического и

визуализационного обследования и позволит навсегда исключить диагноз «сосудистой деменции» без надлежащих обследований». Предложение завершалось следующим: «Мы также предлагаем нашим коллегам, занимающимся главой 6, посвященной психическому здоровью, пересмотреть свое определение сосудистой деменции. Крайне важно, чтобы МКБ-11 действительно отражала современные мышление и практику XXI века».

После консультации со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на Всемирном психиатрическом конгрессе в Мехико в сентябре 2018 года был организован круглый стол с приглашенными экспертами-психиатрами. Был достигнут консенсус относительно публикации критического комментария после его одобрения более широкой группой экспертов, представляющих различные национальные и международные научные психиатрические ассоциации⁴.

В комментарии, опубликованном 19 октября 2018 года, говорится:

- Даже если было бы уместно включить «когнитивное нарушение» в качестве клинического проявления заболеваний или расстройств, его надлежащее место находилось бы в разделе «нейрокогнитивные расстройства» главы 6. Кроме того, остается неясным, почему к когнитивному нарушению должен быть добавлен термин «сосудистое», поскольку сами авторы справедливо утверждают, что сосудистые причины почти никогда не являются исключительной этиологией этого нарушения.

- Кроме того, предложение VCI относится к патоклиническому континууму когнитивных нарушений, заимствованному из современных исследований моделей болезни Альцгеймера⁵. Ему не хватает четкой классификационной концепции, убедительного определения, явной операционализации «когнитивного» профиля, а также обоснованной градации степени тяжести «нарушения». Следовательно, его диагностическая и классификационная связь с субъективными (доклиническими), легкими или выраженными формами (деменцией) остается неясной и не последовательно разработанной для применения в МКБ-11.

- Что касается преимущественно сосудистых форм нейрокогнитивных расстройств, то в предложении не отражены ни близкое сходство терминов «сосудистое когнитивное нарушение» и «сосудистая деменция», ни существующий у них вариант последующего согласования с подробной категорией «цереброваскулярных заболеваний» в главе 8. Таким образом, предложение о переносе, переименовании или замене сосудистой деменции на VCI не соответствует действующим принципам классификации⁶ и не готово к реализации.

- Соответственно, использование термина VCI и предложение чисто сосудистых когнитивных «нарушений» в качестве отдельной категории неубедительно. Более того, «сосудистое» как собирательный термин относится к очень разным цереброваскулярным заболеваниям, которые могут взаимодействовать с другими этиологиями и роль которых может меняться в течение жизни. Следовательно «сосудистое» не следует использовать в качестве фиксированной комбинации в терминах широкого спектра, таких как VCI, охватывающих несколько этапов диагностики и этиологий когнитивных нарушений.

Учитывая современные достижения науки^{3,5}, классификационные правила МКБ-11⁶, существующую классификацию МКБ-11 и кодирование нейрокогнитивных расстройств в главах 6 и 81, были предложены следующие изменения:

- Для «сосудистой деменции» в примечании к кодировке говорится, что «эта категория никогда не должна использоваться в первичной табуляции». При последующем согласовании «6D81 сосудистая деменция» при необходимости

уже может быть связана с различными «цереброваскулярными заболеваниями» из главы 8, с «6D86 поведенческими или психологическими нарушениями при деменции» и с дополнительным кодом степени выраженности. «6D80.2 деменция при болезни Альцгеймера, смешанный тип с цереброваскулярным заболеванием» уже дает возможность кодировать смешанные этиологические формы деменции, как это рекомендовано в приведенном выше предложении. В случае множественной этиологии все, что применимо, может быть закодировано.

- Однако для согласованности классификации сосудистая деменция должна быть переформулирована как «деменция в связи с цереброваскулярным заболеванием» после предварительного согласования формулировки («деменция вследствие...») других категорий деменции в главе 6 и в обязательном порядке должна быть согласована с соответствующей категорией цереброваскулярных заболеваний в главе 8.

- Смежной проблемой является этиологическое обоснование «6D71 легкого нейрокогнитивного расстройства». Последующее согласование дает возможность добавить в качестве причинных состояний ряд «заболеваний, классифицированных в других рубриках» из главы 8 и других. Однако вариант добавления «цереброваскулярных заболеваний» или множественных состояний отсутствует. Это необходимо исправить.

- Вместе с этими предложенными изменениями текущая версия МКБ-11 касаясь нейрокогнитивных расстройств сосудистой природы уже позволила бы кодировать легкие и выраженные стадии нейрокогнитивных расстройств сосудистой или смешанной этиологии.

В заключение отметим, что внедрение новой категории VCI в главе 8 представляется преждевременной и неприемлемой с точки зрения: а) недостаточно развитого статуса классификационной концепции данного объекта и б) его недостаточной адаптации к существующей структуре и вариантам кодирования нейрокогнитивных расстройств в МКБ-11.

20/21 октября 2018 года авторы предложения VCI опубликовали согласие⁷ с вышеуказанными предложениями и отказались от введения VCI в главе 8. После доведения до сведения ответственных органов ВОЗ итоги обсуждения и последующие действия были официально одобрены на конференции ВОЗ по международной классификации МКБ-11 в Сеуле.

С 18 декабря 2018 года предлагаемые изменения реализуются как в приостановленной, так и в текущей версии МКБ-11 (<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>).

Wolfgang Gaebel^{1,2}, Geoffrey M. Reed^{3,4}, Robert Jakob⁵

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany;

²WHO Collaborating Centre on Quality Assurance and Empowerment in Mental Health, Düsseldorf, Germany;

³Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland;

⁴Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA;

⁵Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Gaebel W, Reed GM, Jakob R. Neurocognitive disorders in ICD-11: a new proposal and its outcome. *World Psychiatry* 2019;18(2):232-233.

Библиография

1. Gaebel W, Jessen F, Kanba S. World Psychiatry 2018;17:229-30.
2. Shakir R, Scheltens P, Rossor M. Complex hierarchical changes proposal: Vascular dementia/vascular cognitive impairment (VCI). icd.who.int.
3. van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4:18003.
4. Gaebel W. Comment: Vascular dementia/VCI. icd.who.int.
5. Jack CR, Bennett DA, Blennow K et al. Alzheimers Dement 2018;14:535-62.
6. World Health Organization. ICD-11 reference guide. icd.who.int.
7. Shakir R, Scheltens P, Rossor M. Comments: Vascular dementia/VCI. icd.who.int.

DOI: 10.1002/wps.20634

Комментарии заинтересованных сторон общественности относительно изменений в разделах психических расстройств и сексуального здоровья МКБ-11

Уникальный вклад в разработку классификации психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств МКБ-11 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) внесли группы заинтересованных лиц по всему миру.

Предварительные версии МКБ-11 для ведения статистики заболеваемости и смертности (MMS), включая краткие дефиниции, были доступны на бета-платформе МКБ-11 (<https://icd.who.int/dev11/l-m/en>) для публичного рассмотрения и комментариев в течение последних нескольких лет¹. Обращения были рассмотрены ВОЗ при разработке как MMS-версии МКБ-11, так и в отношении версии для клинического использования специалистами в области психического здоровья (Клинические описания и диагностические указания; CDDG-версия)¹. В этой статье мы приводим комментарии по разделам, вызвавшим наибольший отклик общественности.

Все комментарии и предложения были рассмотрены по категориям, которые в настоящее время классифицируются в соответствии с разделами психических и поведенческих расстройств МКБ-10, несмотря на то, что некоторые из них были переосмыслены и перенесены в иные главы МКБ-11, например, в «расстройства сна и бодрствования» и «состояния, связанные с сексуальным здоровьем»².

В период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2017 года было предложено 402 комментария и 162 предложения по психическим, поведенческим и нейроонтогенетическим расстройствам, расстройствам сна и бодрствования, а также состояниям, связанным с сексуальным здоровьем. Наибольшее число обращений, касающихся психических, поведенческих и нейроонтогенетических расстройств получены относительно компульсивного расстройства сексуального поведения (N=47), комплексного посттравматического стрессового расстройства (N=26), телесного стрессового расстройства (N=23), расстройств аутистического спектра (N=17) и игрового расстройства (N=11). Комментарии относительно главы о состояниях, связанных с сексуальным здоровьем, в основном были по теме гендерного несоответствия подросткового и взрослого возраста (N=151) и гендерного несоответствия у детей (N=39). Несколько обращений было связано с главой по расстройствам сна и бодрствования (N=18).

Мы провели качественный контент-анализ для выявления основных тем обращений, по категориям, по которым было не менее 15 комментариев. Таким образом, 59% всех замечаний и 29% всех предложений были закодированы. Материалы были независимо оценены двумя экспертами. К каждому обращению могли применяться несколько кодов контента. Взаимная достоверность рассчитывалась с использованием каппа Коэна; в статье рассматриваются только кодовики с взаимной достоверностью ($\kappa \geq 0,6$) (82,5%).

Наибольшее число обращений было получено относительно компульсивного расстройства сексуального поведения (N=47), но часто от одних и тех же лиц (N=14). Введение этой диагностической категории горячо обсуждалось³, и в комментариях по поводу определения в МКБ-11 отразились сохраняющиеся противоречия. Среди обращений фигурировали противоположные мнения, например, обвинения в конфликте интересов или некомпетентности (48%; $\kappa=0,78$) или утверждения о том, что определенные организации или люди выиграют от включения или исключения этого раздела в МКБ-11 (43%; $\kappa=0,82$). Одна группа выразила поддержку (20%; $\kappa=0,66$) и сочла, что для включения имеется достаточно доказательств (20%; $\kappa=0,76$), в то время как другая высказалась категорически против включения (28%; $\kappa=0,69$), подчеркивая плохую концептуализацию (33%; $\kappa=0,61$), недостаточные доказательства (28%; $\kappa=0,62$) и негативные последствия (22%; $\kappa=0,86$). Обе группы привели нейробиологические данные (35%; $\kappa=0,74$) в поддержку своих аргументов. Несколько комментаторов предложили конкретные изменения в описательную часть (4%; $\kappa=1$). Вместе с тем, обе стороны обсудили нозологические вопросы, такие как концептуализация понятия импульсивности, компульсивности, поведенческой зависимости или выражения нормального поведения (65%; $\kappa=0,62$). ВОЗ считает, что включение этой новой категории важно для легитимизации получения медицинских услуг определенной категорией населения⁴. Опасения по поводу чрезмерной патологизации рассматриваются в CDDG, но эта информация не представлена в дефинициях, доступных для комментаторов бета-платформы.

В ряде обращений, связанных с комплексным посттравматическим стрессовым расстройством, была выражена поддержка его включения в МКБ-11 (16%; $\kappa=0,62$), при этом никто явно не возражал против включения ($\kappa=1$). Однако в нескольких обращениях предлагались изменения в определении понятия (36%; $\kappa=1$), критические замечания (24%; $\kappa=0,60$) (например, в отношении концептуализации) или обсуждалась диагностические признаки (20%; $\kappa=1$). В нескольких комментариях (20%; $\kappa=0,71$) подчеркивалось, что признание этого состояния психическим расстройством будет стимулировать исследования и облегчит диагностику и лечение.

Большинство обращений, касающихся телесного дистрессового расстройства, содержало критику, но часто от одних и тех же лиц (N=8). Критика в основном касалась концептуализации (48%; $\kappa=0,64$) и названия расстройства (43%; $\kappa=0,91$). Использование диагностического термина, который тесно связан с телесным дистресс-синдромом, имеющим другое определение⁵, рассматривалось как проблематичное. Один критический комментарий состоял в том, что определение слишком сильно опирается на субъек-

эффективное клиническое решение о том, что внимание пациентов, направленное на телесные симптомы, является «чрезмерным». Часть комментариев (17%; $\kappa=0,62$) выражала беспокойство по поводу того, что это приведет к тому, что пациенты будут классифицированы как психически нездоровые, и это лишит их возможности получать надлежащий биологически-ориентированный уход. Некоторые комментаторы предложили изменить определения (30%; $\kappa=0,89$). Другие выступали против включения расстройства в целом (26%; $\kappa=0,88$), в то время как ни одно обращение ($\kappa=1$) не выражало поддержки включения. ВОЗ решила сохранить телесное дистрессовое расстройство в качестве диагностической категории⁶ и урегулировала сомнения общестности, потребовав, чтобы в версии CDDG указывались дополнительные симптомы, такие как значительные функциональные нарушения.

В обращениях по категории расстройств, связанных с сексуальным здоровьем, была высказана твердая поддержка относительно удаления сексуальных дисфункций и гендерных диагнозов из главы психических расстройств и создания отдельной главы (35%; $\kappa=0,88$)⁷. Во многих обращениях (25%; $\kappa=0,97$) использовалось шаблонное сообщение, предоставленное Всемирной ассоциацией сексуального здоровья. В нескольких обращениях утверждалось, что сохранение гендерной несовместимости в классификации болезней травмирует и стигматизирует трансгендерных людей (14%; $\kappa=0,80$), предлагалась другая формулировка определения (18%; $\kappa=0,71$) или другие диагностические признаки (23%; $\kappa=0,62$). ВОЗ частично изменила определения на основе полученных замечаний⁷.

Интересно, что большая группа обращений по предлагаемому МКБ-11 определению гендерного несоответствия детского возраста выразила несогласие с нынешними стандартами воспитания, возражая против социального перехода и гендерно-утверждающего обращения с несовершеннолетними (46%; $\kappa=0,72$), что важно и требует обсуждения, но имеет отношение к лечению, а не к классификации. Предложенное определение было подвергнуто критике или опротестовано в 31% обращений ($\kappa=0,62$), при этом некоторые из них использовали шаблон, предоставленный Всемирной ассоциацией сексуального здоровья, чтобы призвать к пересмотру на основе консультаций с сообществом (15%; $\kappa=0,93$). Другие возражали против диагноза, выражая страх перед патологизацией детского гендерного разнообразия (15%; $\kappa=0,93$) и утверждая, что это не нужно, потому что у детей не будет ни дистресса (11%; $\kappa=0,80$), ни необходимости в гендерно-подтверждающей медицинской помощи (28%; $\kappa=0,65$). Некоторые также утверждали, что диагноз не является необходимым для исследовательских целей, указывая, что исследования гомосексуализма процветают с момента его удаления из МКБ (9%; $\kappa=0,745$). Признавая противоречия, связанные с лечением, ВОЗ

сохранила эту категорию, с тем чтобы помочь обеспечить доступ к надлежащей клинической помощи при одновременном решении проблемы стигматизации путем включения ее в новую главу состояний, связанных с сексуальным здоровьем, а также посредством предоставления дополнительной информации в CDDG⁷.

В процессе обработки этих обращений стало очевидным, что многие из них были подготовлены с точки зрения информационно-пропагандистской деятельности и зачастую касались конкретной категории. Научным экспертам целесообразно пересмотреть свои рекомендации в свете опыта пациентов и отзывов. В качестве основы для внесения изменений в MMS и CDDG ВОЗ использовала замечания и предложения как содержащиеся на бета-платформе, так и из других источников информации, в частности, на основании результатов полевых исследований^{8,9}.

**Johannes Fuss¹, Kyle Lemay², Dan J. Stein³,
Peer Briken¹, Robert Jakob⁴, Geoffrey M. Reed^{5,6},
Cary S. Kogan²**

¹Institute for Sex Research and Forensic Psychiatry, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany (Германия);

²School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Canada (Канада);

³Department of Psychiatry, University of Cape Town and Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa (ЮАР);

⁴Department of Health Statistics and Information Systems, World Health Organization, Geneva, Switzerland (Швейцария);

⁵Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organization, Geneva, Switzerland (Швейцария);

⁶Department of Psychiatry, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA (США).

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

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

Fuss J, Lemay K, Stein DJ et al. Public stakeholders' comments on ICD-11 chapters related to mental and sexual health. *World Psychiatry* 2019;18:2;233-235.

Библиография

1. First MB, Reed GM, Hyman SE et al. *World Psychiatry* 2015;14:82-90.
2. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
3. Walton MT, Bhullar N. *Arch Sex Behav* 2018;47:1327-31.
4. Kraus SW, Krueger RB, Briken P et al. *World Psychiatry* 2018;17:109-10.
5. Fink P, Schroder A. *J Psychosom Res* 2010;68:415-26.
6. Gureje O, Reed GM. *World Psychiatry* 2016;15:291-2.
7. Reed GM, Drescher J, Krueger RB et al. *World Psychiatry* 2016;15:205-21.
8. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
9. Reed GM, Keeley JW, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:306-15.

DOI: 10.1002/wps.20635

Споры о когнитивно-поведенческой терапии шизофрении

В настоящее время эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) оспаривается. К примеру, Национальный институт здравоохранения и медицинского обслуживания Великобритании (NICE)¹ рекомендует этот метод лечения, в то время как другая влиятельная организация Великобритании, Cochrane Collaboration, утверждает, что с 2012 года нет четких доказательств того, что она эффективна^{2,4}.

Очевидно, уместно привести сетевой метаанализ психологических вмешательств при шизофрении, опубликован-

ный в этом журнале⁵, в результате которого были получены убедительные доказательства, что КПТ эффективна против продуктивных симптомов. С другой стороны, согласно метаанализу 2014 года Jauhar и соавт.⁶, не имеется четких доказательств эффективности относительно этого класса симптомов. Поскольку важно понять, какие факторы приводят к различным результатам в метаанализах⁷, мы, как авторы этих двух метаанализов решили изучить, почему могло возникнуть такое расхождение.

Исследование влияния КПТ на наличие продуктивных симптомов Bighelli и соавт.⁵ было основано на 27 исследованиях из имеющихся 40, которые удовлетворяли критериям включения (остальные исследования содержали данные по одному или нескольким другим показателям, например, по всем группам симптомов, негативным симптомам, рецидивам/регоспитализациям, депрессии, качеству жизни, функционированию, смертности). В этих 27 исследованиях совокупная величина эффекта находилась в верхней части небольшого диапазона, как по отношению к традиционному лечению (-0,30; 95% ДИ: от -0,45 до -0,14, 18 исследований), так и по отношению к неактивным контрольным вмешательствам (-0,29; 95% ДИ: от -0,55 до -0,03, 7 исследований). Большая величина эффекта была относительно КПТ по сравнению с поддерживающей терапией (-0,47; 95% ДИ: от -0,91 до -0,03, 2 исследования). Оставляя в стороне выводы для поддерживающей терапии, где количество исследований было небольшим, эти выводы сами по себе несильно отличаются от совокупной величины эффекта КПТ, которую Jauhar и соавт.⁶ выявили относительно продуктивных симптомов по сравнению с группами контроля (-0,25; 95% ДИ: -0,37 до -0,13, 33 исследования).

Впрочем, различия между двумя метаанализами были связаны с результатами ослепленных исследований. Bighelli и соавт.⁵ продолжали находить значительный эффект КПТ (-0,27; 95% ДИ: от -0,41 до -0,13) в 15 ослепленных исследованиях, но не против неактивного контроля (-0,14; 95% ДИ: от -0,37 до 0,09), хотя количество исследований здесь было меньше (n=5). Напротив, Jauhar и соавт.⁶ в субанализе из 20 ослепленных исследований обнаружили, что совокупная величина эффекта КПТ на продуктивные симптомы относительно всех групп контроля упала до очень низких уровней (-0,08; 95% ДИ: от -0,18 до 0,03).

Расхождения в результатах слепых исследований не отражают различий в том, каким образом критерии «слепоты» применялись к исследованиям, включенным в два метаанализа. Используемый подход аналогичен, и перекрестная проверка показала, что расхождения в квалификации исследований как «слепых», «неслепых» или «неоднозначных» являются тривиальными.

Было установлено, что наиболее важное различие между двумя метаанализами касается используемых критериев включения. В то время как Jauhar и соавт.⁶ использовали общую стратегию, аналогичную тем, которые использовались NICE¹ и Cochrane Collaboration²⁻⁴, акцент в метаанализе Bighelli и соавт.⁵ с самого начала⁸ был смещен в сторону эффективности психологических вмешательств в лечении продуктивных симптомов (изначально КПТ была выбрана для этих целей). Следовательно, исследования, проведенные у пациентов с преимущественно негативными симптомами и у стабильных пациентов (т. е. исследования по профилактике рецидивов), были исключены. Bighelli и соавт.⁸ также решили исключить исследования, которые проводились у пациентов с первым эпизодом, на том основании, что такие исследования, как было установлено, имеют значительно более высокие показатели ответа на лечение по сравнению с исследованиями с участием хронических пациентов.

Это методологическое различие оказалось важным. Хотя количество исследований по КПТ, включенных в эти два метаанализа (27 и 33), несильно отличалось, только 14 исследований включенных Bighelli и соавт. фигурировали у Jauhar и соавт.. Это означает, что у Bighelli и соавт.⁵ было больше исследований о воздействии на продуктивные симптомы в качестве четких критериев включения (14 у Jauhar и соавт.⁶ против 27 у Bighelli и соавт.⁵).

Таким образом, расхождение в отношении эффективности КПТ при продуктивных симптомах шизофрении (особенно в ослепленных исследованиях), обнаруженное в наших двух метаанализах, отражает существенно различающиеся стратегии набора данных. Чтобы уменьшить путаницу в этой области, где дизайн исследований гораздо более изменчив, чем в исследованиях о фармакологических методах лечения шизофрении, мы предлагаем, чтобы будущие систематические обзоры психотерапии шизофрении всегда документировали свои методы и, в частности, критерии включения в изначальный протокол публикации.

Peter McKenna^{1,2}, Stefan Leucht³, Sammy Jauhar⁴, Keith Laws⁵, Irene Bighelli³

¹FIDMAG Research Foundation, Barcelona, Spain (Испания);

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain (Испания);

³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Klinikum rechts der Isar, School of Medicine, Technical University Munich, Munich, Germany (Германия);

⁴Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, London, UK;

⁵School of Life and Medical Sciences, University of Hertfordshire, Hatfield, UK (Великобритания)

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

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

McKenna P, Leucht S, Jauhar S et al. The controversy about cognitive behavioural therapy for schizophrenia. *World Psychiatry* 2019;18(2):235-236.

Библиография

1. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: National Collaborating Centre for Mental Health/National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
2. Jones C, Hacker D, Cormac I et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD008712.
3. Jones C, Hacker D, Meaden A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11: CD008712.
4. Jones C, Hacker D, Xia J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12: CD007964.
5. Bighelli I, Salanti G, Huhn M et al. *World Psychiatry* 2018;17:316-29.
6. Jauhar S, McKenna PJ, Radua J et al. *Br J Psychiatry* 2014;204:20-9.
7. Helfer B, Prosser A, Samara MT et al. *BMC Med* 2015;13:82.
8. Bighelli I, Salanti G, Reitmeir C et al. *BMJ Open* 2018;8:e019280.

DOI: 10.1002/wps.20636

ПТСР и осложненное ПТСР в МКБ-11: структуральная валидизация с использованием сетевого анализа

Раздел о расстройствах, непосредственно связанных со стрессом, в недавно опубликованной МКБ-11 включает в себя два похожих диагноза: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и осложненное посттравматическое стрессовое расстройство (ОПТСР)¹.

Концепция ПТСР существенно усовершенствована по сравнению с предыдущими версиями в МКБ и DSM. Каждый из двух основных симптомов расстройства отражают три основных субдомена: а) сохранение субъективной актуальности травматичного(ых) события(й) в настоящем; б) умышленное избегание травматичных воспоминаний; в) текущее ощущение повышенной угрозы. Для постановки диагноза необходимо, чтобы один симптом подкреплялся всеми тремя субдоменами и имело место нарушение функционирования.

ОПТСР включает в себя те же симптомы, что и ПТСР, а также еще три дополнительных субдомена, каждый из которых включает два симптома, объединенных в группу «нарушения самоорганизации» (DSO). Три субдомена включают: а) нарушения регуляции эмоций; б) заниженную самооценку; в) трудности в поддержании взаимоотношений. Для постановки диагноза ОПТСР требуется наличие основных критериев ПТСР, а также соответствие одного симптома всем трем субдоменам DSO и нарушения функционирования, связанного с этой группой симптомов. Важно отметить, что возможна постановка только одного из этих диагнозов и недопустимо их использование вместе.

В ходе первоначального психометрического исследования структура 12-индикаторного описания ПТСР-ОПТСР² была утверждена без подтверждения эмпирически с использованием различных методологий и выборок. Мы использовали новейший сложный сетевой психометрический подход для изучения структуры описания ПТСР/ОПТСР на двух больших выборках людей, переживших травматичное событие.

Сетевой анализ концептуализирует психопатологию как сложную сеть локально связанных симптомов³. В соответствии с этой интерпретацией эффекты причинных факторов (например, травматичного события) предлагается распространить по всей сети через прямые взаимодействия, взаимодействия уровней симптомов и их подтверждения, и то, что мы могли бы отнести к психическим расстройствам, фиксируется в плотно связанных группах/кластерах симптомов. Фокусируясь на прямых ассоциациях между симптомами, сетевой подход может дать более подробное и тонкое описание структуры психопатологии и помочь нам определить, как и где наши диагностические конструкции пересекаются.

Мы проанализировали две выборки людей, подвергшихся воздействию травматичного события: репрезентативную выборку из Израиля⁴ (N=1003; 51,7% женщин; средний возраст 40,6±14,5 года) и выборку, состоящую из внутренне перемещенных граждан Украины⁵ (N=1790; 67% женщин; средний возраст 43,0±15,8 года). Симптомы ПТСР и ОПТСР регистрировались с использованием недавно разработанного Международного опросника о травме², представляющего собой 12-компонентное описание, предназначенное для выявления дескрипторов ПТСР/ОПТСР согласно МКБ-11.

Регуляризованные частные корреляции сетей оценивались отдельно для обеих выборок с использованием R-пакета qgraph⁶. Чтобы определить, отражаются ли новые

критерии МКБ-11 для ПТСР-ОПТСР после группирования симптомов с помощью пакета EGA был выполнен графический анализ⁷. EGA использует алгоритм walktrap для идентификации кластеров сильно связанных симптомов в сетях, и недавние работы по моделированию показали, что он превосходит традиционные методы раскрытия базовой структуры данных (например, параллельный анализ Хорна, критерий Кайзера-Гуттмана), особенно когда корреляции между базовыми измерениями высоки, а количество индикаторов на измерение невелико⁷. Затем сети сравнивались между выборками с помощью пакета NetworkComparison-Test package⁹, который проверяет инвариантность структуры и связности с помощью процедуры перестановки. Наконец, для количественной оценки и сравнения общей важности/влияния отдельных симптомов в двух группах были рассчитаны три общих центральных показателя: сила, промежуточность и близость.

В результате предложенная модель ПТСР-ОПТСР нашла обоснование в обеих выборках. С помощью EGA определены два кластера, соответствующих ОПТСР и DSO, которые далее были снова выявлены с помощью 1000 бутстрэп-соотношений (сетевые графики см.: <https://www.traumameasuresglobal.com/network-analysis-paper>). Пять сильнейших ассоциаций предметного уровня отразили пять из шести диагностических субдоменов ПТСР и ОПТСР: переживание заново, избегание травматических напоминаний, чувство угрозы, заниженная самооценка и трудности в поддержании взаимоотношений. Симптомы нарушения регуляции эмоций (гипоактивация и гиперактивация) не были значимо ассоциированы друг с другом.

Эти две сети существенно не различались с точки зрения общей связности ($p=0,06$). Структурная инвариантность не была подтверждена ($p<0,001$); однако далее с помощью перестановочного критерия (рандомизационного теста) было выявлено, что это связано со значительным различием только в одной паре элементов: два элемента избегания были более сильно связаны в израильской выборке. Все другие ассоциации на уровне отдельных элементов статистически не отличались друг от друга по обеим выборкам, и поэтому сетевая структура в целом является согласованной по двум группам. Индексы центральности также были в целом схожи между двумя группами; однако в израильской выборке «умышленное избегание травматичных напоминаний» было заметно сильнее.

Таким образом, этот проект является первым сетевым психометрическим исследованием новых диагностических критериев МКБ-11 для ПТСР и ОПТСР. На примере двух репрезентативных выборок людей, переживших травматичное событие, была подтверждена концептуальная обоснованность этих расстройств; симптомы сформировали два обширных кластера – ОПТСР и DSO, а наиболее выраженными были ассоциации между симптомами ПТСР и субдоменами DSO.

Однако элементы, измеряющие гипоактивацию и гиперактивацию эмоций, оказались более тесно ассоциированы с другими симптомами, чем друг с другом, что ставит под сомнение идею нарушения эмоциональной регуляции как унитарного субдомена ОПТСР. Кроме того, несмотря на согласованность общей структуры сети, в двух выборках наблюдались различия в центральных значениях.

С помощью дальнейших исследований можно было бы изучить вопрос о том, могут ли такие различия быть отнесены к характеристикам выборки или травмы (например, тип травмы, продолжительность времени после травмы, демографические факторы). Выявление симптомов, которые приобретают контекстно-специфическую значимость, может стать координационным центром для целенаправленных мероприятий.

**Eoin McElroy¹, Mark Shevlin², Siobhan Murphy³,
Bayard Roberts⁴, Nino Makhashvili⁵,
Jana Javakhishvili⁵, Jonathan Bisson⁶,
Menachem Ben-Ezra⁷, Philip Hyland⁸**

¹Institute of Psychology, Health and Society, University of Liverpool, Liverpool, UK (Великобритания);

²School of Psychology and Psychology Research Institute, Ulster University, Northern Ireland, UK (Великобритания);

³National Centre of Psychotraumatology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark (Дания);

⁴Department of Health Services Research and Policy, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (Великобритания);

⁵Iliia State University and Global Initiative on Psychiatry, Tbilisi, Georgia (Грузия);

⁶Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University, Cardiff, Wales, UK (Великобритания);

⁷School of Social Work, Ariel University, Ariel, Israel (Израиль);

⁸Department of Psychology, National University of Ireland, Maynooth, Ireland (Ирландия).

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

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

McElroy E, Shevlin M, Murphy S et al. ICD-11 PTSD and complex PTSD: structural validation using network analysis. *World Psychiatry* 2019; 18(2): 236-237.

Библиография:

1. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
2. Cloitre M, Shevlin M, Brewin C et al. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:536-46.
3. Borsboom D. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
4. Ben-Ezra M, Karatzias T, Hyland P et al. *Depress Anxiety* 2018;35:264-74.
5. Roberts B, Makhashvili N, Javakhishvili J et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:100-11.
6. Epskamp S, Cramer AO, Waldorp LJ et al. *J Stat Softw* 2012;48:1-18.
7. Golino HF, Epskamp S. *PLoS One* 2017;12:e0174035.
8. Pons P, Latapy M. Computing communities in large networks using random walks. Presented at the 20th International Conference on Computer and Information Sciences, Istanbul, October 2005.
9. van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.

DOI: 10.1002/wps.20638

Низкий когнитивный темп: необходимость глобального исследования

Понятие «низкого когнитивного темпа» (НКТ), набора симптомов, характеризующихся чрезмерной мечтательностью, путаницей и неясностью мыслей, сонливостью и замедленным мышлением и поведением, было введено более трех десятилетий назад.

Несмотря на рост интереса к теме в исследовательской среде, НКТ все еще остается в значительной степени неизвестным как исследователям, так и клиницистам. Кроме того, НКТ в основном изучался в США, лишь немногие исследования проводились в Западной Европе и еще меньшее их количество – в других частях мира.

В данной статье я привожу краткие сведения о НКТ и обращаю внимание на необходимость глобального исследования этого явления, включая его феноменологию, этиологию и течение, сопутствующие факторы и причины развития, а также клиническое значение.

Изучение НКТ было тесно связано с изучением синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), и эта историческая ассоциация по-прежнему присутствует во многих литературных источниках. НКТ тесно связан с расстройствами внимания при СДВГ, хотя результаты метаанализа также отмечают их различия¹.

Еще одним последовательным выводом является дифференциация НКТ и нарушений внимания при СДВГ в их связи с другими кластерами психических расстройств: НКТ тесно ассоциирован с интернализированными симптомами, особенно депрессивными, но не ассоциирован или обратно-ассоциирован с экстернализированным поведением при учете расстройств внимания при СДВГ, и наоборот, нарушения внимания при СДВГ неизменно ассоциируются с экстернализированным поведением и менее ассоциированы с интернализированными симптомами при учете НКТ^{1,2}.

В соответствии со связью НКТ с интернализированными симптомами, появляются данные о связи между НКТ и риском суицида³, а также симптомы НКТ ассоциированы с социальными нарушениями, в частности, с социальной отгороженностью и изоляцией^{1,2}. Результаты академической успеваемости и нейрокогнитивные находки несколько неоднородны, хотя есть начальные доказательства того, что НКТ ассоциирован со значительными трудностями с успеваемостью, более низкими оценками, более медленной скоростью обработки информации и более слабой способностью к удержанию внимания^{1,2}.

Наконец, наличие НКТ является предиктором отсутствия или слабого ответа на метилфенидат у детей с СДВГ⁴, подчеркивая клиническую значимость этой группы симптомов. Тем не менее, изучение НКТ все еще находится в зачаточном состоянии, при этом ряд имеющихся данных еще предстоит подтвердить, а другие области исследования остаются полностью нетронутыми.

Сейчас очень подходящее время для глобального исследования НКТ. Недавний метаанализ выявил симптомы НКТ, которые эмпирически отличаются от нарушений внимания при СДВГ¹, и последующая оценка позволила определить параметры НКТ и конкретный набор симптомов, которые могут использоваться родителями, учителями, детьми и взрослыми информантами.

Несколько переводов этих параметров появилось или в настоящий момент в процессе перевода. Стало понятно, что формулировки некоторых пунктов НКТ, являясь культуральными идиомами на английском языке, нелегко поддаются переводу (например, «путаница мыслей», «кажется, что в тумане»). Разработка стандартного набора симптомов, который может быть легко переведен на различные

языки, является первым важным шагом к глобальному исследованию НКТ.

По мере появления валидизированных инструментов, они могут использоваться для изучения того, являются ли симптомы НКТ аналогично идентифицируемыми во всех культурах. Это необходимо, чтобы определить транскультуральную значимость НКТ и лучше понять его феноменологию, развитие и функциональное воздействие. Возможно, что НКТ является более распространенным или более тяжелым в определенных контекстах. Например, связанные с НКТ застенчивость и отстраненность могут быть более пагубными для более широкого социального функционирования в некоторых культурных контекстах по сравнению с другими⁵.

В то же время следует рассмотреть вопрос о том, связано ли наличие НКТ и его влияние на функционирование с социальными факторами и усугубляется ли ими таким образом, что это перекликается с выводами, связывающими различия в показателях диагностики СДВГ с политикой подотчетности в области образования в США⁶. Всемирное исследование НКТ позволило бы также изучить глобальные факторы, такие как интенсивность солнечного излучения, которые могут быть связаны с изменением показателей распространенности СДВГ⁷.

Кроме того, могут существовать различные культуральные особенности проявления НКТ (например, мечтательность), которые, в свою очередь, могут оказаться точками приложения для приемлемых профилактики и вмешательств. Эти интереснейшие задачи могут быть решены только в том случае, если НКТ выйдет на уровень глобального исследования.

Наконец, уже высказывалось предположение о том, что НКТ может стать новым психическим расстройством, выделенным, в частности, для обеспечения более широких возможностей для психофармакологического вмешательства⁸. Изучение глобальной распространенности и последствий НКТ помогло бы снять озабоченность по поводу того, что СДВГ получает эмпирическое подтверждение не из-за клинических потребностей пациентов, а для прибыли фармацевтических компаний.

Прошло более 40 лет прежде чем в фундаментальном обзоре, опубликованном в этом журнале, поставили

вопрос, является ли СДВГ американским заболеванием⁹. Было бы разумно извлечь уроки из истории СДВГ и изучить культуральный или глобальный характер НКТ как можно скорее.

Stephen P. Becker

Division of Behavioral Medicine and Clinical Psychology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, and Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA (США)

Автор поддерживается премией (no. K23MH108603) Американского национального института психического здоровья (NIMH). Содержание данной статьи находится полностью под ответственностью автора и необязательно отражает официальные взгляды NIMH.

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

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

Becker SP. Sluggish cognitive tempo: the need for global inquiry. *World Psychiatry* 2019;18(2):237-38.

Библиография:

1. Becker SP, Leopold DR, Burns GL et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:163-78.
2. Becker SP, Barkley RA. In: Banaschewski T, Coghill D, Zuddas A (eds). *Oxford textbook of attention deficit hyperactivity disorder*. Oxford: Oxford University Press, 2018:147-53.
3. Becker SP, Withrow AR, Stoppelbein L et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1390-9.
4. Froehlich TE, Becker SP, Nick TG et al. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17m11553.
5. Rubin KH. *Dev Psychol* 1998;34:611-5.
6. Fulton BD, Scheffler RM, Hinshaw SP. *Psychiatr Serv* 2015;66:1074-82.
7. Arns M, van der Heijden KB, Arnold LE et al. *Biol Psychiatry* 2013;74:585-90.
8. Schwarz A. Idea of new attention disorder spurs research, and debate. *New York Times*, April 11, 2014.
9. Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C et al. *World Psychiatry* 2003;2:104-13.

DOI: 10.1002/wps.20639

Секретариат ВПА: идем в ногу со временем!

Секретариат ВПА создан для содействия функционированию Ассоциации в выполнении поставленных целей и задач. Он постоянно в движении, идет в ногу со временем и согласуется с требованиями сообществ – членов ВПА. Его главный офис зарегистрирован в Женеве, Швейцария, и расположен в Департаменте психиатрии Женевского университетского психиатрического госпиталя.

Секретариат ВПА несет ответственность за поддержку Исполнительного комитета в выполнении всех административных задач, необходимых для работы Ассоциации¹. Это включает в себя распространение отчетов, протоколов и других материалов для всех составляющих ВПА.

Как свидетельство перемен, новое пятое издание Методического руководства ВПА было адаптировано и издано в июне 2018. Как и всегда оно дополняет устав ВПА описанием процедур для всех видов деятельности Ассоциации согласно ее конституциональному мандату. Рост сложности работ ВПА и ее глобальное расширение приводят к необходимости в Методическом руководстве, которое должно быть легко доступным онлайн для всех компонентов ВПА. Это новое издание включает в себя поправки в Устав, одобренные Генеральным собранием, проведенным в Берлине в октябре 2017 года.

Главный Исполнительный Председатель была назначена в 2016 году и управляет Секретариатом ВПА на повседневной основе. Она отчитывается перед Президентом ВПА и Генеральным секретарем и получает рекомендации от Исполнительного комитета. Она утверждает предложения относительно персонала, консультируется с Финансовым секретарем касательно бюджетных расходов. Она согласовывает подбор персонала с Президентом и Генеральным секретарем, проверяя целостность и актуальность их навыков, согласно должностным обязанностям. Консультируясь с Генеральным секретарем, она убеждается в том, что сотрудники ВПА действуют согласно местному законодательству. Генеральный секретарь ответственен за жалобы персонала и проверяет наличие поводов жалобы, а также процедуры обжалования, одобренной Исполнительным комитетом.

Секретариат организует и поддерживает архив ВПА, включая и электронные, и бумажные носители информации. Вся значимая корреспонденция (т.е. корреспонденция, относящаяся к структуре ВПА и ее функционированию), а также полученная и изданная документация любым из компонентов ВПА должна храниться в Секретариате. В планах более эффективная организация этой области и электронное архивирование всех важных документов, хранящихся там. Члены исполнительного комитета могут потребовать доступ к любой внутренней документации. Члены Совета, региональные представители, научные сотрудники и президенты сообществ участников могут потребовать копии документов, относящихся к функциям их ведомства. Рутинные запросы рассматриваются главным исполнительным директором, консультирующимся с генеральным секретарем по более сложным запросам в случае необходимости.

Сотрудники Секретариата распространяют и постоянно обновляют информацию по почтовым адресам, телефонным номерам и электронной почте всех компонентов Ассоциации и ее должностных лиц и ведут электронный список всех компонентов ВПА, а также обеспечивает по требованию доступ ко всем индивидам, занесенным в этот список.

Новости ВПА издаются каждые три месяца и распространяются в электронном формате. Сейчас планируется распространять электронные письма ВПА каждые два месяца. Эти письма будут распространять информацию по ключевой активности Ассоциации и по международным разработкам в области психиатрии. Члены Исполнительного комитета ВПА и другие ее компоненты могут вносить изменения в письма. Финальная версия будет проверяться и редактироваться Генеральным секретарем совместно с Президентом и Исполнительным комитетом.

Внутренняя документация доступна в облачном сервисе ВПА на <https://share.wpanet.org> для отделений ВПА. Облачный сервис защищен паролем. Веб-сайт ВПА (www.wpanet.org) направлен на содействие международному взаимодействию ВПА и профессиональной информации, связанной с образовательными инициативами, научной секцией, публикациями, встречам и другим видам деятельности ВПА^{2,3}. Также он может предложить, если Исполнительный комитет сочтет необходимым, избранную образовательную информацию по психиатрии, здравоохранению в области психиатрии и смежным дисциплинам для массовой аудитории. Публичные документы появляются на веб-сайте и вклю-

чают в себя: План Ассоциации, процедуры подачи заявок и формы обществ-участников, аффилированных ассоциаций и индивидуальных участников, новости ВПА (включая старые номера), методические рекомендации касательно поддержки из внешних источников для деятельности ВПА, политику проведения встреч ВПА, согласованные заявления^{6,7} и учебные планы⁸, этические заявления, включая Мадридскую декларацию. Они доступны для распространения как в бумажном, так и в электронном виде. В ближайшее время планируется запуск веб-сайта нового уровня развития.

Исполнительный комитет ВПА недавно одобрил новую систему оценки персонала ВПА, формат оценки и документацию по управлению рисками и непрерывности деятельности. Определенно это является хорошим решением в организации, подобной ВПА, – идентифицировать, затем рассматривать любые потенциальные риски и рассматривать пути их снижения. Таким образом, применение концепции непрерывности бизнеса является прогрессивным шагом.

Таким образом, изменения, происходящие в Секретариате ВПА, определенно будут улучшать представления и цели ВПА, делая сообщества участников более близкими к организации.

Roy Abraham Kallivayalil

WPA Secretary General

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Kallivayalil RA. WPA Secretariat: keeping pace with changing times! *World Psychiatry* 2019;18(2):239.

Библиография

1. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017;16:330-1.
2. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2017;16:114.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17:238-9.
4. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16:329-30.
5. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236-7.
6. Shields G, Ng R, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:113-4.
7. Perez-Sales P, den Otter JJ, Hardi L et al. *World Psychiatry* 2018;17:237-8.
8. Stewart DE, Chandra PS. *World Psychiatry* 2017;16:223-4.

DOI: 10.1002/wps.20640

ВИЧ/СПИД-психиатрия – парадигма ВИЧ-профилактики и комплексного ухода

Секция ВПА, посвященная психиатрической помощи пациентам с ВИЧ/СПИД, определяет эту область как подраздел консультативно-организационной психиатрии, сфокусированный на предупреждении, уходе и лечении ВИЧ и СПИД, психиатрических аспектах опасного поведения и его последствиях, психиатрических проявлениях ВИЧ и его стигмы, психологических последствиях ВИЧ-инфекции и сопутствующих ей заболеваниях и их воздействии на личность, инфицированную и пораженную ВИЧ, а также на необходимости в интегрированном биопсихосоциокультуральном подходе к его предупреждению, уходу и приверженности¹.

В 1981 году СПИД был новым, тяжелым, комплексным, разрушительным и фатальным системным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся иммуносупрессией, коморбидными оппортунистическими инфекциями и онкологическими заболеваниями, а также психическими расстройствами, включающими деменцию. В нашем настоящем определении учитываются значимые шаги, позволившие предотвращать заражение ВИЧ и контролировать его течение среди пациентов, имеющих доступ к антиретровирусной терапии (АРВТ). Как бы то ни было, в случаях, когда диагностика ВИЧ-инфекции недоступна и/или затруднена в связи с психическим расстройством, пациенты подвержены необязательным, потенциально обратимым страданиям и прогрессированию инфекции, как это было ранее на начальных этапах эпидемии ВИЧ.

Несмотря на прогресс в профилактике, диагностике и лечении, 36,9 миллиона являются переносчиками ВИЧ-инфекции по всему миру, а 1,8 миллиона людей инфицируются каждый год². Установлено, что 9,4 миллиона человек не знают о наличии у них данного заболевания и могут инфицировать им здоровую популяцию².

Заканчивается четвертое десятилетие пандемии ВИЧ, психиатры и другие специалисты в сфере психического здоровья могут сыграть роль как в профилактике ВИЧ, так и в уходе за инфицированными ВИЧ и снижении сопутствующей ей стигматизации. ВИЧ/СПИД – высокостигматизируемое заболевание, вызванное вирусом и наиболее часто распространяемое через опасное человеческое поведение. ВИЧ-пандемия катализируется и под-

держивается психиатрическими расстройствами, которые могут быть векторами трансмиссии и преградой приверженности лечению.

ВИЧ-профилактика и уход важны во многих точках жизненного цикла. Психиатрическое лечение имеет значительное влияние на заболеваемость и смертность и особое влияние на общественное здравоохранение и как общую, так и психиатрическую медицинскую сеть². Психиатры имеют уникальное влияние на снижение опасного в отношении ВИЧ-инфекции поведения, минимизацию передачи ВИЧ и обеспечивают обучение и психиатрический уход для улучшения диагностики и лечения ВИЧ.

Все психиатры в клинической практике могут играть прямую роль в профилактике ВИЧ, включая рутинное тестирование на ВИЧ-инфекцию как часть стандартных исследований для каждого пациента. С помощью рутинного тестирования психиатры могут улучшить диагностику среди носителей ВИЧ и начать нормализовать ВИЧ-тестирование. Осведомленность о ВИЧ-статусе пациента с помощью стандартного тестирования может привести к раннему началу проведения АРВТ и таким образом снизить заболеваемость, страдания и смертность, так же как и распространение ВИЧ.

Пациенты, комплаентные к АРВТ и достигшие супрессии вируса с неопределяемой вирусной нагрузкой не могут передать ВИЧ половым путем, что может стать предпосылкой к реализации инициативы выравнивания неопределяемой и непередаваемой (Н=Н) ВИЧ-инфекции. Н=Н реализует концепцию лечения как предотвращения инфицирования и позволяет людям со стойкой вирусной супрессией жить без страха заражения здоровых лиц, что в свою очередь поможет снизить страх и стигматизацию, ассоциированную с ВИЧ³.

Психиатры собирают психосоциальный, травматический, наркологический и сексуальный анамнез в структуре стандартного психиатрического осмотра, оценивают наличие психических расстройств и могут рекомендовать людям с серонегативной реакцией на ВИЧ-инфекцию, но высоким риском инфицирования проведение предэкспозиционной профилактики (ПрЭП)^{4,5}. ПрЭП была одобрена FDA в 2012 году для предотвращения распространения ВИЧ. Она включает в себя

прием двух антиретровирусных препаратов (эмтрицитабин и тенофовира диспроксил фумарата, ТДФ), доступных в форме одной таблетки⁵. Его использование рекомендовано серонегативным лицам с высоким риском инфицирования, включая гомосексуалистов и аддитивных лиц, практикующих парентеральный способ введения наркотических веществ. ПрЭП должны приниматься на постоянной основе до тех пор, пока у серонегативного пациента риск заражения остается высоким.

Несмотря на то, что эффективность ПрЭП высока, она зависит от соблюдения режима приема препарата^{4,5}. Психиатры занимают ключевую роль как в оценке барьеров к приверженности, так и в идентификации потенциального риска. В целом, ПрЭП хорошо переносима, но ТДФ может вызывать нефротоксические побочные эффекты и потерю костной ткани⁴.

Реанимационные мероприятия и неотложная психиатрия являются областями, в которых может иметь место постэкспозиционная профилактика (ПЭП) для людей с ВИЧ-негативной реакцией, случайно вовлеченных в опасный сексуальный контакт либо принимавших наркотические вещества внутривенно. Случайная экспозиция к ВИЧ является неотложным медицинским состоянием. Направление и лечение трехкомпонентной АРВТ (тенфовир, эмтрицитабин и ралтегравир или долутегравир) в течение 28 дней может предотвратить инфицирование, в случае если лечение началось в течение 72 часов после экспозиции⁶.

Секция ВПА по ВИЧ/СПИД-психиатрии была основана на базе Специальной группы Академии консультативной психиатрии, которая была основана в 2003 году. Она была перестроена в Секцию ВПА в 2012 году, и количество ее участников увеличилось с 32 в 2003 году до 459 в 2019. Ее члены определили область субспециальности, создали множество презентаций, участвовали в написании статей, а также глав учебников и редактировании трех учебников по ВИЧ/СПИД-психиатрии. Они представляли эти материалы на собраниях ВПА по всему миру, а также участвовали в коллаборациях с другими секциями ВПА. Как результат биопсихосоциальной компетентности ВИЧ/СПИД-психиатрии – потенциал в межсекционном взаимодействии с разделом

аддитивных расстройств ВПА; гериатрической психиатрии; перинатальной психиатрии и детской психиатрии; психиатрии и сексологии; общественной политики и психиатрии; стигматизации и психических расстройств; суицидологии; транскультуральной психиатрии; урбанистического здравоохранения в области психиатрии; и здравоохранения в области гинекологии.

ВИЧ/СПИД-психиатрия создает парадигму консультативной психиатрии и интегративному уходу. Члены нашей секции посвятили себя академическим, клиническим, исследовательским и административным аспектам ВИЧ и СПИД. Они используют консенсуальный подход для информированных исследований лучших практик в ВИЧ-ассоциированном психиатрическом уходе и публикуют работы по использованию психотропных медикаментов. Они изучают пути улучшения навыков коммуникации врача и пациента и уменьшение стигматизации пациентов с ВИЧ и СПИД.

ВИЧ/СПИД-психиатрия углубила и расширила консультативную психиат-

рию, включив ее в профилактику, общественное здравоохранение и глобальную психиатрию¹.

**Mary Ann Adler Cohen¹,
Getrude Makurumidze²,
Luis F. Pereira³, James A.
Bourgeois⁴, Kelly L. Cozza⁵**

¹Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

²Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA;

³Columbia University Medical Center, New York, NY, USA;

⁴Department of Psychiatry, Texas A&M University Health Science Center College of Medicine, Bryan, TX, USA;

⁵Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)

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

Cohen MA, Makurumidze G, Pereira LF et al. HIV/AIDS psychiatry – a paradigm for HIV prevention and integrated compassionate care. *World Psychiatry* 2019;18(2):240-241.

Библиография

1. Cohen MA, Bourgeois J, Cozza KL. *Psychiatric News* 2018;53:14.
2. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2018 fact sheet. www.unaids.org.
3. Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. *JAMA* 2019;321:451.
4. US Centers for Disease Control and Prevention. US public health service pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States. www.cdc.gov/hiv.
5. Pereira LF, Goschin S, Ashley KB. *J Gay Lesbian Ment Health* 2016;20:4-12.
6. US Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral post-exposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV. www.cdc.gov/hiv.
7. Cohen MA, Gorman JM, Letendre SL (eds). *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry – a paradigm for integrated care*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2017.
8. Cohen MA, Goforth HW, Lux JZ et al. *Handbook of AIDS psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2010.
9. Cohen MA, Gorman JM (eds). *Comprehensive textbook of AIDS psychiatry*. New York: Oxford University Press, 2008.

DOI:10.1002/wps.20643

Текущие цели в нейровизуализации психических расстройств: доклад секции ВПА по нейровизуализации в психиатрии

Секция ВПА по нейровизуализации в психиатрии была основана в 1996 году в Мадриде, на 10-м Всемирном конгрессе по психиатрии. К основным целям Секции относятся: распространение инновационных методологических подходов и финансирование исследований по применению разных методов нейровизуализации в психиатрии; интеграция клинических и нейровизуализационных исследований; сотрудничество между разными секциями ВПА и исследователями по всему миру.

В соответствии с поставленными целями за прошедшие годы Секция неоднократно организовывала симпозиумы на Всемирном конгрессе по психиатрии, международных съезды ВПА, а также поощряла совместные инициативы с другими научными секциями ВПА (например, с секцией по шизофрении на Международном конгрессе ВПА в Праге в 2012 году и с секцией по патофизиологии на Всемирном конгрессе по психиатрии в 2014 году в Мадриде).

В 2015 году руководство Секции (S. Galderisi, L. DeLisi и S. Borgwardt)

вынесли на обсуждение вопрос о подготовке обзора, который обобщил бы данные исследований по нейровизуализации шизофрении и других первичных психотических расстройств за последние десятилетия, признавая то обстоятельство, что множество фактов указывают на ассоциацию психических расстройств со структурными и функциональными аномалиями головного мозга, но в рамки современных диагностических категорий они не укладываются.

Необходимо признать, что на сегодняшний день нейровизуализационные исследования не оправдали усилий ученых и клиницистов по поиску биомаркеров определенных диагностических категорий, но немаловажным открытием явились их перспективы в качестве возможных рутинных обследований, позволяющих выявить расстройство на ранних этапах и предсказать ответ на терапию.

Из этих соображений возникла идея издать книгу о нейровизуализации в психиатрии. Учитывая огромный объем проведенных исследований, руководство Секции приняло решение

начать с литературы по психозам и разработало примерный план книги, которая, мы надеемся, станет первой в целой серии, – «Нейровизуализация при шизофрении и других первичных психотических расстройствах»¹. В проекте согласились поучаствовать несколько выдающихся ученых, и на данный момент книга доступна и в бумажном, и в электронном варианте.

В обзоре исследования по структурной, функциональной, нейробиохимической и мультимодальной нейровизуализации при первичных психотических расстройствах рассмотрены в трансографическом аспекте, а также подробно обсуждаются достижения и ограничения нейровизуализационных исследований при указанной патологии. В ходе изложения авторы неоднократно отмечают, что в современном состоянии дисциплины ни одна из специфических нейровизуализационных аномалий не может рассматриваться как биологический маркер определенной диагностической категории. Тем не менее, некоторые из зарегистрированных отклонений ассоциированы с определенными клиническими особен-

ностями, такими как тяжесть клинической картины, сохранение и прогрессирование симптомов с течением времени, ответ на терапию.

В книге также рассмотрены текущие цели нейровизуализационного направления в исследовании психозов: внедрение научных результатов в клиническую практику, что сделало бы существующие подходы к обследованию более основательными; движение от групповых к индивидуальным различиям; разработка количественных индексов, которые помогли бы в принятии клинических решений. Многообещающие результаты дают методы машинного обучения, то есть применение алгоритмов, способных к обучению на основе предшествующего опыта, присвоению специфических характеристик разнообразным выборкам, а также интеграции различных переменных, таких как клинические, нейрокогнитивные, нейровизуализационные и генетические данные. Уже в ближайшем будущем такие методы могут значительно увеличить предсказательную силу психиатрических диагнозов и прогнозов².

Методы машинного обучения применяются все чаще, особенно с целью предсказать развитие развернутого психотического расстройства у индивидов, психическое состояние которых ассоциировано с высоким риском, а также плохой прогноз таких состояний, вне зависимости от перехода в

психотический регистр. Эффективные методики прогнозирования позволили бы на ранних этапах выявлять среди индивидов с высоким риском подгруппу, которой показаны превентивные вмешательства³⁻⁶.

Другие важные темы, затронутые в книге, — влияние антипсихотических препаратов на структурные и функциональные характеристики головного мозга, а также связь между нейровизуализационными и генетическими исследованиями и последние достижения в области «визуализационной генетики».

Все авторы едины во мнении, что сейчас перед исследователями в области нейровизуализации стоит задача оценить потенциал метода в клинической практике. Чтобы систематизировать имеющиеся результаты и наконец ввести в клиническую практику методы, которые сделают психиатрию точной наукой, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования с использованием мультимодальной нейровизуализации, которые объединяли бы данные диагностических изображений с клиническими данными и применяли для многофакторного анализа такие новые подходы, как машинное обучение.

Все, кто участвовал в издании книги, включая авторов настоящего отчета, благодарят ВПА за предоставленную возможность работать вместе, делиться знаниями и опытом⁷, что способ-

ствует развитию психиатрии в самых разных ее аспектах.

**Giulia Maria Giordano¹,
Stefan Borgwardt²**

¹Department of Psychiatry, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy;

²Department of Psychiatry, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland

Перевод: Шишкова Т.И. (Москва)

Редактор: Резников М.К. (Воронеж)

Giordano GM, Borgwardt S. Current goals of neuroimaging for mental disorders: a report by the WPA Section on Neuroimaging in Psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18(2):241-242.

Библиография:

1. Galderisi S, DeLisi LE, Borgwardt S. Neuroimaging of schizophrenia and other primary psychotic disorders: achievements and perspectives. Cham: Springer International Publishing, 2019.
2. Iwabuchi SJ, Liddle PF, Palaniyappan L. *Front Psychiatry* 2013;4:95.
3. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
4. de Wit S, Ziermans TB, Nieuwenhuis M et al. *Hum Brain Mapp* 2017;38:704-14.
5. Corcoran CM, Carrillo F, Fernandez-Slezak D et al. *World Psychiatry* 2018;17:67-75.
6. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
7. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.

DOI: 10.1002/wps.20652

Осуществление плана действий секретаря по публикациям WPA

Следуя принципам Плана действий WPA на 2017–2020 годы^{1,2} и конкретного Плана действий секретаря по публикациям WPA³, за последние несколько месяцев был достигнут прогресс по двум основным направлениям: 1) расширение основанных на фактах знаний и передовой практики в области психиатрии и психического здоровья; и 2) продвижение публикаций WPA.

Что касается первого направления, то внедрение нового веб-сайта WPA⁴ позволит нам обеспечить открытый онлайн-доступ к книгам серии «Anthologies in Psychiatry» и в частности к тем, для которых нам было предложено разрешить перепечатку или перевод.

Были предприняты различные шаги для усовершенствования политики WPA в отношении этих публикаций. Дополнительно было принято решение связать наш сайт с журналами парт-

нерских институтов и попросить у них содействия.

Кроме того, были установлены предварительные контакты в целях содействия онлайн-публикации заказанных руководств и учебников по темам, касающимся психиатрии и психического здоровья. Мы обращались к коллегам, заинтересованным в этом вопросе, они согласны на сотрудничество с WPA в выборе конкретных тем и редакторов будущих руководств и учебников в уже существующих сериях.

Наш секретарь по секциям установил предварительные контакты с хорошо зарекомендовавшим себя научным журналом (the *British Journal of Psychiatry*), чтобы позволить WPA проводить один или несколько ежегодных обзоров по текущим вопросам и новым открытиям в области психиатрии и психического здоровья. WPA Sections

будет определено основным источником этих обзоров⁵.

Секретарь по публикациям WPA активно ищет способы повысить обзор исследований со стороны коллег, которые по личным или контекстуальным причинам еще не имеют доступа к самым престижным журналам, но заслуживают поддержки. Особое внимание здесь уделяется молодым и перспективным исследователям из менее обеспеченных ресурсами исследовательских групп и тем, кто работает в менее благоприятной научной среде (например, в странах с низким и средним уровнем дохода).

Для достижения этой цели возникла идея предложить отдельным региональным психиатрическим журналам (например, по одному от каждого континента) регулярно (например, ежегодно) публиковать тематическое дополнение, назначенное WPA. Этот проект

вступает в свою первую фазу. Были установлены контакты с полностью индексируемыми региональными журналами, выпускаемыми на английском языке, которые, вероятно, будут заинтересованы в принятии этого проекта, готовы выполнить его требования и имеют свободный доступ в Интернет. Затем совместно с редакционными советами этих журналов мы выберем темы, подходящие для таких тематических дополнений, стараясь отдавать предпочтение тем, которые еще не охвачены публикациями в WPA.

Редакторы будут назначаться для каждого выпуска WPA. Им будет предложено постараться привлечь как можно больше молодых и талантливых региональных исследователей. Кроме того, они должны будут рассмотреть возможность включения в свое дополнение обзора исследовательской работы, проведенной и опубликованной в соответствующем регионе, включая работы, не опубликованные на английском языке. Цель состоит в том, чтобы сделать более заметной исследовательскую работу, которая малодоступна англоязычному психиатрическому научному сообществу. Кроме того, каждое дополнение к WPA будет распространяться по всему миру с использованием глобальной сети WPA. Эти усилия по распространению информации могли бы включать содействие

переводу, когда это возможно, без дополнительных затрат для WPA.

Что касается продвижения публикаций WPA, то мы разработали некоторые условия, которым должны соответствовать публикации, чтобы получить логотип WPA. Учитывая тот факт, что WPA может быть заинтересована как юридически, так и научно, предоставляя свой логотип, в этом проекте имеются условия, направленные на предоставление WPA достаточного контроля над редакцией и содержанием книги. Эти условия включают пересмотр проекта книги исполнительным комитетом на самом раннем этапе (тема, редакторы) и его участие в отборе авторов глав.

В соответствии с этими требованиями, мы рассматриваем несколько проектов книг. Вопреки распространенному мнению, что книги больше не представляют ценности для распространения научных знаний, мы получили многочисленные предложения. К их числу относятся предложение о подготовке международной антологии опыта работы общинных служб; книги по психическому здоровью и благополучию; и том по истории WPA, который будет подготовлен в электронной версии и размещен на новом веб-сайте WPA.

После успеха сессии по новым книгам, связанным с WPA, и другим публикациям на 17-м Всемирном конгрессе

психиатрии в Мехико, аналогичная сессия была запланирована на Всемирном конгрессе психиатрии, который состоится в Лиссабоне в августе 2019 года. На эту специальную сессию уже было принято более 15 книг, в частности через научные секции WPA, что еще раз свидетельствует о неизменной жизнеспособности публикаций, связанных с WPA. Примечательно, что большинство из них являются авторитетными и всеобъемлющими томами, приносящими современный взгляд на ключевые темы в нашей дисциплине.

Michael Botbol

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)

Редактура: Резников М.К. (Воронеж)

Michael Botbol. Implementation of the Action Plan of the WPA Secretary for Publications. *World Psychiatry* 2019;18(2):242-243.

Библиография

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2017;16: 329–30.
2. Herrman H. *World Psychiatry* 2018;17:236–7.
3. Botbol M. *World Psychiatry* 2018;17:375–6.
4. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2018;17: 238–9.
5. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373–4.

DOI: 10.1002/wps.20641

Вузовское обучение психиатрии: «срез» студентов-медиков по всему миру

Знакомство с психиатрией во время получения медицинского образования может способствовать увеличению лиц, выбирающих ее в качестве своей специальности и удержанию в ней^{1,2}. Это особенно важно, так как во всем мире тренд на выбор психиатрии в качестве профессии, кажется, находится на спаде³. Обучение психиатрии на постдипломном уровне уже изучалось в некоторой степени⁴⁻⁶, но очень мало известно о том, как это образование включено в вузовские учебные программы на глобальном уровне, и еще меньше о том, как студенты-медики фактически получают его во всем мире.

Чтобы ответить на этот вопрос, мы попросили самих студентов-медиков пояснить, каким образом они изучают психиатрию во время базового вузовского обучения, сравнивая различия между регионами и странами. С этой целью было установлено сотрудничество Международной федерации ассоциаций студентов-медиков (International Federation of Medical Students' Asso-

ciations, IFMSA) и ВПА⁷. IFMSA является крупнейшей организацией студентов-медиков во всем мире, представляющей 1,3 миллиона студентов-медиков из 125 стран.

Был разработан онлайн-опрос, который был распространен через интернет-платформу IFMSA для представителей национальных организаций-членов. В ходе опроса были изучены вопросы о том, включена ли психиатрия в учебную программу вузовского обучения, какова продолжительность занятий по практике и/или теории и как производится оценка знаний/компетенций. Опрос проводился в период с марта по май 2018 года.

Ответили представители 83 стран (доля ответивших: 66,4%). Согласно сообщением, психиатрия была включена в качестве обязательного курса для изучения в 81 из 83 стран и в качестве факультативного в двух странах (Эфиопия и Нигерия).

Сообщаемая продолжительность теоретических занятий широко варь-

ировала: в 37 странах продолжительность занятий составляла более 30 дней; в 29 странах – от 16 до 30 дней; в 17 странах – от 1 до 15 дней. Продолжительность практических занятий была распределена относительно равномерно: от 1 до 15 дней в 29 странах, от 16 до 30 дней в 28 странах и более 30 дней в 24 странах. Две страны (Нигерия и Буркина-Фасо) сообщили, что у них вообще нет практических занятий.

Сравнивая результаты между регионами мира, страны Азиатско-Тихоокеанского региона сообщили о более коротком сроке обучения психиатрией, в то время как Америка, по-видимому, предлагает наиболее продолжительное обучение.

Кроме того, как представляется, используются различные методы оценки приобретенных знаний и компетенций. Наиболее часто сообщалось о тестировании путем выбора правильного ответа из нескольких возможных (multiple-choice question-type, MCQ).

Фактически это являлось единственным методом оценки в 17 странах, а в 57 странах использовалось среди других методов.

Эти результаты показывают, что во всем мире страны, по-видимому, признают важность психиатрического образования во время базового обучения медицине, хотя явно уделяют больше внимания теоретическому, чем практическому обучению. Этот же принцип применяется и в процессе оценки, поскольку, как представляется, предпочтение отдается MCQ и итоговому контролю.

Этот всемирный опрос студентов-медиков является крупнейшим из когда-либо проводившихся с точки зрения количества стран, что является его главным достоинством. Респондентами были представители национальных организаций-членов IFMSA, которые обладают знаниями о том, имеется ли и как построено обучение психиатрией в их странах из первых рук.

Однако ответили лишь 66,4% национальных представителей, и нельзя исключать, что могли быть не выявлены страны, в которых не предоставляется вузовское психиатрическое образование, поскольку их представители не участвовали в опросе. Кроме того, респонденты могут не всегда

иметь полное представление о ситуации в своей стране, а также могут иметь место различия в психиатрическом образовании в университетах одной и той же страны, которые, возможно, не были отражены в исследовании.

Тем не менее, этот опрос является первоначальной попыткой понять, действительно ли медицинские вузы предоставляют студентам-медикам психиатрическое образование в различных странах мира. Остается выяснить, в какой степени медицинские вузы поощряют студентов к выбору профессии психиатра, особенно с учетом значительной нехватки кадров в области психического здоровья и ее растущего воздействия на глобальное здоровье⁸.

Мы надеемся, что эти результаты помогут повысить осведомленность о том, как психиатрическое образование включено в учебную программу студентов-медиков во всем мире, с точки зрения тех, кто его получает.

**Mariana Pinto da Costa^{1,3},
Katerina Dima⁴, Roger M.K. Ng^{5,6}**

¹Hospital de Magalhães Lemos, Porto, Portugal;

²Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal;

³Unit for Social and Community Psychiatry, Queen Mary University of London, London, UK;

⁴International Federation of Medical Students' Associations;

⁵WPA Secretary for Education;

⁶Department of Psychiatry, Kowloon Hospital, Hong Kong, China

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Pinto da Costa M, Dima K, Ng R. Undergraduate psychiatric education: a snapshot of medical students across the world. *World Psychiatry* 2019;18(2):243-244.

Библиография

1. Lampe L, Coulston C, Walter G et al. *Australas Psychiatry* 2010;18:34853.
2. Shields G, Ng R, Ventriglio A et al. *World Psychiatry* 2017;16:1134.
3. Kuruppuarachch KA, de Silva NR. *Ceylon Med J* 2014;59:358.
4. Baessler F, Riese F, Pinto da Costa M et al. *World Psychiatry* 2015;14:3723.
5. Riese F, Oakley C, Bendix M et al. *World Psychiatry* 2013;12:823.
6. Fiorillo A, Malik A, Luciano M et al. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:4317.
7. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:3745.
8. Hanna F, Barbui C, Dua T et al. *World Psychiatry* 2018;17:3678.

DOI: 10.1002/wps.20642

Русская версия журнала ВПА
«Всемирная психиатрия» издается как приложение
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»
им. П.Б. Ганнушкина
(ISSN 2075–1761, Рег. номер ПИ №ФС 77-64502 от 31 декабря 2015 года)

БЛАГОДАРНОСТЬ
Перевод на русский язык, издание и распространение журнала
осуществлены благодаря поддержке
ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

