

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 19, Номер 1



Февраль 2020

ОТ РЕДАКТОРА

Эутимия: почему она действительно имеет значение
Andrew MacLeod

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экономика и психическое здоровье: текущий сценарий
Martin Knapp, Gloria Wong

Дофамин и глутамат при шизофрении
Robert A. McCutcheon, John H. Krystal, Oliver D. Howes

ПЕРСПЕКТИВЫ

Гендерная компетентность и укрепление психического здоровья
Jane Fisher

Взаимодействие с этническими меньшинствами при оказании психиатрической помощи
Margarita Alegria, Irene Falgas-Bague, Hiu-fai Fong

Упрочнение сотрудничества для улучшения доступа к психиатрической помощи в глобальном масштабе
Jürgen Unützer, Andrew D. Carlo, Pamela Y. Collins

Роль новых технологий в оценке динамики психопатологии и оказания аналитически обоснованной помощи молодым людям
Ian B. Hickie

ФОРУМ – ЭВОЛЮЦИОНИРУЮЩАЯ НАУКА ОБ ЭУТИМИИ: КОНЦЕПЦИИ, ОЦЕНКА И ИНТЕРВЕНЦИИ

В поисках эутимии
Giovanni A. Fava, Jenny Guidi

Комментарии

Формирование свободного и современного разума: шесть путей от патологии к эутимии
Steven C. Hayes

Особенности достижения эутимии
Jesse H. Wright

Почему область философии добродетели должна направлять любую дискуссию о благополучии
Alex M. Wood, Adam T. Davidson

Эутимное переживание и психология мудрости
Michael Linden

Понимание настроения при психических расстройствах
Gregor Hasler

Неосвоенная сила аллостаза стимулируется здоровым образом жизни
Bruce S. McEwen

Эутимия и инвалидность
Barry P. Nierenberg 58

Стремление к эутимии: релевантны ли культурные факторы?
Santosh K. Chaturvedi, Soumya Parameshwaran 59

ОТЧЕТ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ
20-летнее катамнестическое исследование соматической заболеваемости и смертности у больных шизофренией на антипсихотической терапии в общенациональной когорте из 62 250 пациентов (fin20)
Heidi Taipale, Antti Tanskanen, Juha Mehtälä и соавт. 61

Добавление метформина vs смена антипсихотика vs продолжение лечения антипсихотиком вместе с обучением здоровому образу жизни у молодых людей с избыточной массой тела или ожирением с тяжелыми психическими расстройствами: результаты исследования IMPACT
Christoph U. Correll, Linmarie Sikich, Gloria Reeves и соавт. 69

Взаимосвязь между психопатологией, личностными ресурсами, факторами, связанными с контекстом и функционированием в реальной жизни при шизофрении: стабильность связей по прошествии 4 лет и разница в сетевой структуре между выздоровевшими и не выздоровевшими
Silvana Galderisi, Paola Rucci, Armida Mucci и соавт. 80

Сетевой метаанализ эффектов психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при лечении депрессии у взрослых
Pim Cuijpers, Hisashi Noma, Eirini Karyotaki и соавт. 91

ИДЕИ
За рамками депрессии: расширение роли воспаления при психических расстройствах
Andrew H. Miller 107

Воспаление влияет на социальное взаимодействие: последствия для психического здоровья
Naomi I. Eisenberger, Mona Moieni 108

Гипотеза синаптического прунинга при шизофрении: перспективы и проблемы
Matcheri Keshavan, Paulo Lizano, Konasale Prasad и соавт. 110

Кишечная микробиота: недостающее звено в психиатрии
Timothy G. Dinan, John F. Cryan 111

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ 113

НОВОСТИ ВПА 123

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. Fraeijls de Veubeke B. Displacement and equilibrium models in the finite element method. In: Zienkiewicz OC, Hollister GS (eds). *Stress analysis*. London: Wiley, 1965:145-97.

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – М. Мај (Италия).

Редакционная коллегия – 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), Р. 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. М.П. Марачев, Москва, ответственный – 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>).

Эутимия: почему она действительно имеет значение

MacLeod A. Euthymia: why it really does matter. *World Psychiatry* 2020; 19 (1): 1-2.

Мало кто будет спорить со значимостью для человека положительных эмоций, смысла и цели жизни, компетентности, достижений и качественных межличностных отношений. Такая жизнь, безусловно, стоит того, чтобы к ней стремиться. Однако встает разумный вопрос, должна ли прямая пропаганда такого образа жизни исходить от психиатров и других специалистов сферы психического здоровья. Альтернативная точка зрения заключается в том, что службы охраны психического здоровья должны в большей степени концентрироваться на лечении расстройств, которые создают препятствия на пути к такому образу жизни, а не пропагандировать его напрямую. Fava и Guidi¹ в этом выпуске журнала отстаивают данную точку зрения, основываясь на центральной концепции эутимии. Я хотел бы поддержать их позицию и уточнить почему.

Во-первых, рассмотрение низкого уровня психологического благополучия как важнейшего компонента ряда проблем психического здоровья может способствовать их решению. Например, обсуждая суицидальное мышление, часто говорят о наличии негативной оценки будущего, при этом пациенты, недавно предпринявшие суицидальную попытку, постоянно указывают на отсутствие позитивных личных событий, ожидаемых в будущем, не демонстрируя при этом избытка негативных мыслей о будущем². Кроме того, уровень безнадежности (по собственной оценке пациентов) коррелирует с отсутствием позитивных мыслей о будущем и не обнаруживает значительной корреляции с негативными³.

Другими словами, суициденты особенно страдают от отсутствия хорошего в своей жизни – с нетерпением ждут позитивных событий в будущем, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Следовательно, понимание суицидального мышления может быть улучшено за счет большего внимания к позитивному компоненту психологического благополучия, положительным мыслям о будущем, которые имеются в норме, но отсутствуют, когда человек желает совершить самоубийство.

Нельзя сказать, что при традиционных подходах данная точка зрения полностью игнорируется. Так, ангедония – хороший пример, когда отсутствие реакции удовольствия признается стержневым симптомом депрессии, но существуют огромные возможности для дальнейшего расширения понимания различных психиатрических состояний в рамках концепции психологического благополучия.

Во-вторых, некоторые психические расстройства, даже в случае если пациенты первоначально реагируют на лечение, приобретают рецидивирующее течение, что является печальным, но установленным фактом. Fava и Guidi на примере депрессии указывают, что у 50% пациентов после успешного лечения первого эпизода развивается по крайней мере, еще один эпизод, а с каждым последующим эпизодом заболевания риск рецидива увеличивается⁴.

Какова роль концепции психологического благополучия в этом случае? Давайте обсудим следующую аналогию. Девочка играет в парке, но не замечает большую яму; она падает в нее и не может самостоятельно выбраться; отец девочки слышит ее крики, приходит и вытаскивает ее. Возвращается ли отец к своим делам, успокоив девочку, и оставляет ли ребенка играть на краю ямы? Конечно, нет. Он уводит ее из парка подальше от ямы, чтобы она снова в нее не упала. Оставляя пациентов в тех же условиях после достижения редукции симптомов или дистресса («вытащив

их из ямы»), мы делаем то же самое, как если бы оставили ребенка играть рядом с ямой после того, как спасли его.

Если мы хотим избежать рецидивов, нам нужно найти способы держать пациентов как можно дальше от ямы, и не стоит предполагать, что они смогут справиться самостоятельно. Именно в этом месте подходы, в большей степени ориентированные на психологическое благополучие, могут быть использованы как с целью редукции остаточных симптомов, так и для создания ресурсов⁵. Учитывая, что остаточные симптомы являются одним из самых сильных предикторов рецидива⁴, модель терапии психологического благополучия⁶, нацеленная на эти симптомы, представляет определенную ценность.

В-третьих, многие расстройства психической сферы, к сожалению, являются длительными или даже хроническими, протекающими как в острой форме, так и с частичной редукцией симптоматики. Симптомы могут плохо поддаваться традиционным методам лечения, могут в значительной степени сохраняться остаточные симптомы. Методы, ориентированные на восстановление⁷, основаны на идее, что восстановление личности может происходить даже в отсутствие клинического выздоровления.

Использование термина «восстановление» в контексте личности несколько сбивает с толку, подразумевая, что люди могут жить полноценной и приносящей удовлетворение жизнью даже при наличии постоянных симптомов болезни. Повторюсь, что традиционные подходы признают, что важно уделять внимание не только симптомам. Тем не менее, справедливо отметить, что связь подходов, ориентированных на восстановление, с обширной литературой о психологическом благополучии, которая могла бы способствовать их обогащению, недостаточна.

Вступление в брак имеет огромный потенциал в рамках модели психологического благополучия в сфере предоставления помощи при проблемах психического здоровья. Таким образом возможно создать лучшую основу для понимания целей тех, кто продолжает страдать от последствий психических расстройств, а также помочь им продумать пути достижения этих целей, используя структурированный подход, такой как терапия психологического благополучия. Fava и Guidi, опираясь на модель Ryff⁸ из базовой психологической литературы, приводят отличный пример того, как такой брак может работать.

Обсуждение рецидивов и хронического течения психических расстройств приводит нас в интересную область, которая требует дальнейшего прояснения. Подходы, ориентированные на восстановление, основаны на предположении, что благополучие зависит от наличия болезни/дистресса лишь частично, в такой степени, что благополучная жизнь может быть обеспечена даже при сохранении симптомов. Такая позиция отличается от подхода к профилактике рецидивов путем «отдаления» человека от психического расстройства через улучшение его психологического благополучия. Обсуждение проблемы рецидива и аналогия с ямой в парке основаны на более простой модели одномерной шкалы с благополучием на одном конце и болезнью/дистрессом на другом, в которой они несовместимы друг с другом, поскольку противоположны.

Вопрос о том, какой из этих подходов в большей степени соответствует научным данным⁹, является спорным и вполне вероятно, что обе точки зрения обоснованы. Полное понимание проблемы еще не достигнуто. Одним из способов

его достижения является обсуждение специфики, а не общих положений. В некоторых случаях отношения будут больше похожи на одномерную шкалу: например, жизнь, полная положительных эмоций, и депрессия кажутся несовместимыми и больше похожи на два полюса одной дименсии. В других случаях лучше подойдет двумерная структура: кто-то может слышать «голоса», но при этом жить осознанной, наполненной смыслом жизнью. Другими словами, все зависит от того, о каких аспектах болезни и о каких аспектах благополучия идет речь.

Тем не менее принципиальным моментом для обсуждения является то, что достижение эутимии важно в рамках и одномерной, и двумерной структуры. Предстоит много работы для решения этих вопросов, но существует огромный потенциал для прогресса в оценке и разработке вмешательств в этой области.

Andrew MacLeod

Department of Psychology, Royal Holloway, University of London, London, UK

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

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

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. MacLeod AK, Rose GS, Williams JMG. Cogn Ther Res 1993;17:441-55.
3. MacLeod AK. Prospection, well-being and mental health. Oxford: Oxford University Press, 2017.
4. Buckman JEJ, Underwood A, Clarke K et al. Clin Psychol Rev 2018;64:13-38.
5. Padesky CA, Mooney KA. Clin Psychol Psychother 2012;19:283-90.
6. Ruini C, Fava GA. Clin Psychol Psychother 2012;19:291-304.
7. Slade M, Amering M, Farkas M et al. World Psychiatry 2014;13:12-20.
8. Ryff CD. J Pers Soc Psychol 1989;57:1069-81.
9. Ryff CD, Keyes CLM. J Pers Soc Psychol 1995;69:719-27.

DOI:10.1002/wps.20713

Экономика и психическое здоровье: текущий сценарий

Martin Knapp^{1,2}, Gloria Wong^{3,1}

¹ Care Policy and Evaluation Centre (CPEC), London School of Economics and Political Science, London, UK;

² School for Social Care Research, National Institute for Health Research, UK;

³ Department of Social Work and Social Administration, University of Hong Kong, Hong Kong

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

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

Knapp M., Wong G. Economics and mental health: the current scenario. *World Psychiatry* 2020;19(1):3-14.

Резюме

Экономика и психическое здоровье тесно переплетены. Помимо накапливающихся свидетельств об огромных экономических последствиях психических расстройств, и растущего осознания влияния, которое экономические обстоятельства могут оказывать на психическое здоровье, правительство и другие держатели бюджетных средств уделяют все больше внимания экономическим данным для поддержки решений в сфере психического здравоохранения. В статье мы рассмотрим, как осуществляется экономическая оценка (включая анализ экономической эффективности, анализ затрат и полезности, а также связанные с ними методы) и как она может способствовать получению фактических данных для разработки стратегий политики в области охраны психического здоровья. Также будут определены последствия, которые имеют отношение к поставщикам услуг и финансирующим органам, на уровне лечения пациентов с психическими расстройствами и ухода за ними. В статье мы представляем новые взгляды и размышления об экономических данных, касающихся психического здоровья, используя перспективу продолжительности жизни, анализ затрат и результатов, чтобы пролить свет на ряд насущных проблем. За последние 30 лет наблюдался быстрый рост экономики психического здоровья, но основные пробелы в знаниях сохраняются. За эти годы накоплены более четкие фактические данные в области идентификации и лечения перинатальной депрессии; был снижен риск психических расстройств в детстве и юности; расширены масштабы лечения депрессии, особенно психотерапией; разработаны программы раннего вмешательства на уровне общин и трудоустройства для поддержки психотических пациентов; а также когнитивная стимуляция и многокомпонентные вмешательства по уходу при деменции. В итоге выявлены основные проблемы, с которыми приходится сталкиваться при попытках использовать данные из исследований и перевести их в политические или практические рекомендации, а отсюда к фактической реализации в контексте лучшего лечения и ухода.

Ключевые слова: экономическая экспертиза, экономическая эффективность, экономическая выгода, экономическая полезность, рентабельность инвестиций, политика в области психического здоровья, депрессия, психоз, деменция.

Экономика психического здоровья быстро развивалась в течение последних десятилетий. Из более раннего «века невинности», по-видимому, с недостаточным признанием дефицита экономического ресурса научным сообществом, к фазе «оголтелого критицизма», которая отвергла экономику как имеющую какую-либо легитимную роль в оценке лечения и психиатрической помощи, экономика психического здоровья заметно продвинулась вперед¹.

В прошлом имела место эпоха «невзыскательного использования», характеризовавшаяся методологической неточностью, низким качеством данных и слишком поспешными обобщениями. Но прогресс (по крайней мере, в некоторых странах) в сторону более конструктивного подхода, разработки вопросов и более достоверных ответов уже есть. В количественной оценке совокупная сумма отчетов по экономической составляющей психического здоровья и лечения выросла примерно со 100 в 1999 году до, более чем 4000 в 2019 году.

Изменения в экономике психического здоровья намного больше, чем предполагалось просто по этим цифрам. Развитие изменений показывает, что, например, фокус исследований и интересы в журнальных публикациях выходят за рамки простой демонстрации сумм стоимости болезни (COI) к более требовательному обсуждению выводов об экономической эффективности и другим экономическим оценкам. Существуют также более широкие требования к экономике, мотивированные не только коммерческими интересами (например, фармацевтические компании) или императивами экономии средств (например, правительства), но и необходимостью информировать широкий круг стратегических, клинических, профилактических, закупочных и лично ориентированных решений. Доступны достаточно точные данные, включенные в экономические оценки и сопутствующие исследования, в том числе более масштабные эпидемиологические исследова-

ния по когортам рождения, клинические испытания с внедренными экономическими компонентами, а также административный учет от поставщиков или заказчиков медицинских услуг.

Существуют также более эффективные методы оценки. Руководство по экономической оценке здоровья стало бестселлером и прошло четыре издания с 1987 года, более чем удвоившись в размерах и вобрав в себя многие разработки в этой области исследования². Эмпирические методы также улучшились. Экономические оценки здоровья демонстрируют большую готовность исследовать проявления неравенства³. Еще одно значимое изменение – это включение в анализ различных исходов, таких как исходы для пары, членов семьи и для гедонистического ощущения благополучия, а также более критически и обоснованно изучается показатель качества жизни (QALY). Самое главное, что в последние годы было продемонстрировано, как результаты экономических оценок оказывают значимое воздействие, и в данный момент появляются все более широкие возможности для применения экономических доказательств, а также для продвижения политических или практических решений в области психического здоровья для изменений во многих странах.

Данные изменения требуют анализа и отражения в экономике психического здоровья. Несмотря на обнадеживающий прогресс, по-прежнему существуют пробелы в знаниях, касающихся экономической ситуации, касающихся лечения и ухода в области психического здоровья, широко представленные во многих областях. Причем эти данные неравномерно распределены глобально и медленно переносятся между системами здравоохранения, социальными службами и другими связанными с ними ведомствами. В этой статье мы предлагаем обзор современных знаний в области психического здоровья, экономики, описываем пробелы в доказательствах и последние тенденции в исследованиях, рекомендуем области

для дальнейших исследований и сформулируем рекомендации для политики и практики.

Экономика и психическое здоровье переплетены множеством взаимосвязей. Мы начнем с обсуждения того, почему экономика имеет отношение к сфере здравоохранения в области психиатрии, а также изложим основные виды экономической оценки, которые подходят для изучения интервенций и их последствий. Фактические данные могут быть организованы в соответствии с потребностями психического здоровья в определенных точках на протяжении жизни и согласно диагностическим категориям психических, поведенческих расстройств или нарушений нервно-психического развития. Это отражено в структуре того, как большинство фактических данных в настоящее время организовано и доступно. При использовании этого подхода мы не обязательно подразумеваем валидность диагностических категорий, поскольку эта тематика выходит за рамки данного обзора. Мы предлагаем краткий, но не исчерпывающий обзор существующей базы знаний, вычерчивающий круг вопросов и идентифицирующий как проблемы, так и потенциальные решения на методологическом уровне, уровне политики и практики. На всем протяжении статьи читатели будут адресоваться к дополнительной литературе и недавним обзорным статьям по конкретным темам.

Несмотря на быстрый рост экономической эффективности и связанных с ней исследований, в последние годы некоторые области, тем не менее, остаются малоисследованными. Мы в заключение упомянем некоторые из этих пробелов и более широко обсудим основные проблемы, которые часто возникают при попытке перейти от эмпирических экономических данных к рекомендациям для стратегической политики и для клинических действий. Мы также изложим некоторые возможные решения для этих трудных задач.

ПОЧЕМУ ЭКОНОМИКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

Экономика касается производства, распределения и потребления товаров и услуг. Ее связь со сферой психического здоровья является двунаправленной и сложной.

С одной стороны, имеет место огромное влияние психического нездоровья на экономику через ее пагубные последствия. Это могут быть производственные потери и более интенсивное использование ресурсов для лечения, которые чаще всего определяются с помощью исследований бремени болезни и стоимости болезни (COI). Последняя включает в себя прямые и косвенные затраты, сформированные по соответствующим условиям. На эти личные и экономические последствия может повлиять жизненный путь в целом, а также вторичные эффекты семейного влияния и более широкое воздействие сообщества⁴. В 2011 году Всемирный экономический форум прогнозировал, что к 2030 году на долю психических расстройств будет приходиться более половины мирового экономического бремени, которое приходится на неинфекционные заболевания, в размере 6 трлн долларов⁵.

С другой стороны, экономические затруднения связаны с тем, что более высокая вероятность психического заболевания, возможно, связана с большей подверженностью факторам риска (например, социальная изоляция) и более ограниченному доступу к защитным факторам (например, образованию) или, в связи с более сложной нисходящей спиралью (например, затруднительное положение в бедности, расходы на лечение, затруднения в трудоустройстве; так называемая гипотеза «дрейфа»)^{6,7}. Европейская Психиатрическая Ассоциация (EPA) недавно выпустила Руководство по здравоохранению в области психических расстройств и экономическим кризисам в Европе⁸ на основе обзора 350 статей, подчеркивающих необходимость политических подходов к решению этой проблемы для получения комплексных и ощутимых воздействий.

Учитывая, что ресурсов не хватает, и с целью достижения максимального эффекта для здоровья и качества жизни экономический анализ необходимо проводить с доказательствами эффективности для лиц, принимающих решения, с целью определения наилучших вариантов использования имеющихся ресурсов⁷. В некоторых странах с высоким уровнем дохода экономическая оценка в настоящее время является почти обязательным компонентом любой оценки

Таблица 1. Основные типы экономических оценок в здравоохранении

	Критерии оценки	Комментарии
Анализ минимизации затрат	Отсутствует – предполагается, что выгоды эквивалентны при любых вмешательствах	Ограниченное использование, если доказательство результатов неубедительно
Анализ «затраты-эффективность»	Единственной мерой основного результата являются «естественные» единицы, такие как симптомы или приобретение независимости существования	Использование ограничено фиксацией на медицинском исходе, при этом любые рекомендации для исследований будут однозначными
Анализ «затраты-последствия»	Множественные результаты измеряются в «естественных» единицах, таких как симптомы и приобретение независимости существования, и связаны с оценкой качества жизни	Может охватить все критерии. Рекомендации не всегда очевидны, т. к. результаты могут указывать на противоположные выводы
Анализ «цена-польза»	Универсален, основан на пользе в виде прироста лет качественной жизни. Исследования, использующие оценку качества жизни, весьма схожи	Результаты могут быть использованы для стратегических решений в сфере здравоохранения. Данные QALY или DALY слишком обобщенные и могут не учитывать нюансы эффектов от вмешательств в области психического здоровья
Анализ «цена-выгода»	Монетарная оценка медицинских исходов плюс любые сбережения бюджета	Результаты могут быть использованы для стратегических принятий решений во всех секторах, но высока сложность монетизации результатов деятельности в сфере психического здоровья
Оценка экономического благосостояния	Субъективное (скорее всего, гедонистическое) благосостояние	Результаты могут быть использованы для стратегических принятий решений во всех секторах, но основной индикатор (благосостояние) может не учитывать нюансы эффектов от вмешательств
QALY – Год жизни, скорректированный на качество, DALY – Годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности		

исследований в области медицинских услуг⁴. Например, в Великобритании механизмы оценки медицинских технологий требуют проведения официальной оценки экономической эффективности для обоснования возмещения расходов и страховки, а также разработки клинических рекомендаций, таких как рекомендации, изданные Национальным институтом передового опыта в области здравоохранения и медицинской помощи (Ницца)⁴.

Экономический анализ, обычно используемый в исследованиях интервенций в области психического здоровья, включает анализ экономической эффективности (СЕА), анализ рентабельности (CUA) и анализ затрат и выгод (СВА). Они отличаются друг от друга по показателям конечных результатов (см. Таблицу 1).

СЕА фокусируются на клинических или аналогичных показателях, таких как специфические симптомы или инвалидность. Результаты применения СЕА могут помочь лицам, принимающим решения путем предоставления информации о дополнительных затратах на достижение постепенного улучшения исходного результата (с использованием так называемого коэффициента пошаговой экономической эффективности, ICER). Если нет четких доказательств того, что вмешательство улучшает результат и одновременно снижает затраты, то решения, по существу, сводятся к эмпирически обоснованным оценочным суждениям, которые не могут быть рассмотрены исключительно в качестве экономических доказательств (или клинических доказательств, если уж на то пошло).

Результаты CUAs, обычно выражаемые в стоимости полученного QALY, могут быть использованы для поддержки подобных оценочных суждений, причем некоторые страны придерживаются согласованного порога QALY, хотя и не без противоречий (например, £ 20 000 за QALY в Великобритании⁹ и \$ 50 000 за QALY в США¹⁰). QALY является примером общего показателя исходов, предназначенного для того, чтобы быть релевантным при различных расстройствах и, таким образом, поддерживать более взвешенное принятие решений в рамках системы здравоохранения, например при распределении бюджетов между клиническими специальностями или принятии стратегических решений о приоритетах в рамках национальной системы здравоохранения. Показатель QALYs является схожим с показателем, отражающим количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), который чаще всего используется в контексте стран с низким и средним уровнем дохода (LMIC). Эта группа оценок не может охватить все тонкости индивидуального состояния или его лечения, и поэтому наиболее эффективно их использование наряду с мерами эффективности в экономических исследованиях, а не наоборот.

СВА требует, чтобы результаты оценивались в денежном выражении. С точки зрения общества и здравоохранения в области психического здоровья это дает свои результаты и выражается в чистых выгодах (изменение денежной стоимости эффектов минус изменение затрат). СВА, по своей сути, трудно применить в контексте психического здоровья, поскольку нет простого способа вычислить, что такое уменьшение симптомов или улучшение автономного существования и сколько это будет стоить в долларах, евро или других валютах.

Недавно Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Программой развития Организации Объединенных Наций (ПРООН) был рекомендован анализ рентабельности инвестиций (ROI) для обоснования инвестиций в области психического здоровья¹¹. Многие, но не все мероприятия из «наилучшей практики» ранее были проанализированы и выбраны ВОЗ (выбор мероприятий, которые являются экономически эффективными). ROI – это широкий термин, который охватывает различные виды анализа. В методической руко-

водящей записке по этому подходу ВОЗ/ПРООН было принято решение рекомендовать форму СВА: денежные значения, связанные с исходами по психическому здоровью, можно рассматривать как приближительные. В этом случае эти оценки помогают обсуждать распределение ресурсов для решения проблем психического здоровья в более широком экономическом контексте.

Примеры таких видов экономических оценок будут представлены в настоящей статье, хотя мы в основном обсуждаем исследования экономической эффективности и экономической полезности.

ПОМИМО БРЕМЕНИ БОЛЕЗНЕЙ

Фактические данные о социально-экономическом бремени проблем психического здоровья играют важную роль в привлечении внимания директивных органов (особенно тех, кто занимается вопросами, не связанными со здоровьем) путем расчета масштабов этой «проблемы» и выявления несоответствия между бременем психического здоровья и распределением ресурсов.

Недавние анализы с использованием подходов COI и value of statistical life (VSL, оценка, основанная на готовности платить, чтобы избежать определенных рисков) показали, что глобальная стоимость психических, неврологических и расстройств зависимости (MNS) составляет 2,5 трлн долларов США и 8,5 трлн долларов США в 2010 году соответственно. Используя подход к оценке стоимости потерянного объема производства или экономического роста, который учитывает дни, совокупное глобальное экономическое воздействие MNS было оценено в 16,3 трлн долл. США в период с 2011 по 2035 год. Этот огромный экономический эффект превосходит сердечно-сосудистые заболевания, хронические респираторные заболевания, рак и диабет по своему вкладу в глобальное бремя болезней.

Однако текущая оценка глобальных усредненных расходов на психическое здоровье составляет всего 2,5 долл. США на человека в год (от 0,1 до 21,7 долл. США по регионам ВОЗ), что составляет менее 2% общемировых государственных расходов на здравоохранение¹². Этот низкий уровень расходов является одной из основных причин большого разрыва между потребностями в области психического здоровья и обеспечением мер вмешательства⁴.

Этот разрыв особенно велик в LMICs (в странах с высоким и низким уровнем дохода). Например, в ходе недавнего анализа данных из 30 стран Американского региона ВОЗ было сообщено о соотношении между бременем расходов на психическое здоровье и общими расходами в диапазоне от 3:1 до 435:1, которое было скоррелировано с размером валового внутреннего продукта (ВВП). После корректировки на паритет покупательной способности страны с низким уровнем дохода особенно пострадали от этого дисбаланса.

Есть несколько успешных примеров, когда фактические данные о бремени болезней и COI использовались для повышения осведомленности общественности и лоббирования интересов директивных органов в определении приоритетных ресурсов для развития психиатрической помощи. Например, оценки глобального экономического воздействия деменции¹⁴ сыграли ключевую роль в признании этой проблемы в качестве приоритета общественного здравоохранения в 2012 году¹⁵, а также в последующем на саммите «Большой восьмерки» по деменции, брифингах правительственной политики¹⁶ и создании Всемирного совета по деменции в 2013 году.

Однако с точки зрения лиц, принимающих решения, фактические данные только о бремени болезней и затратах имеют ограниченное применение. Они, безусловно, могут повысить осведомленность об общем воздействии, но не

дают рекомендаций относительно того, что необходимо сделать в ответ, будь то лечение, уход, профилактика и так далее. Решения должны основываться, например, на ценовой доступности (требующей проведения исследований воздействия на бюджет или исследований компенсации затрат) и информации «соотношение цены и качества» для управления государственными расходами (требующего проведения исследований экономической оценки, учитывающих как затраты, так и результаты).

Полная экономическая оценка в этом смысле имеет важное значение для того, чтобы помочь лицам, принимающим решения, понять, как более эффективно использовать имеющиеся ресурсы, и является основной темой настоящей статьи. Более широкие вопросы, касающиеся финансирования психиатрической помощи, такие как налоговое финансирование, всеобщее медицинское обслуживание, являются сложными и требуют стратегий, предусматривающих компромисс между доступностью, адресностью доступа, справедливостью и эффективностью⁴. Таким образом, опять же, существует роль экономической эффективности и связанных с ней фактических данных.

ТЕКУЩИЕ ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ СОБЫТИЯ В ОБЛАСТИ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Психическое здоровье матери

Перинатальное психическое здоровье является хорошей иллюстрацией потенциальных «побочных» и «внешних» эффектов, а следовательно, и более широких экономических последствий лечения и ухода в области психического здоровья. Недавний обзор экономической эффективности перинатальных вмешательств в связи с депрессией и/или тревогой изучил исследования, опубликованные в период с 2000 по 2017 год. Все восемь исследований рассматривали целенаправленно депрессию у матерей в послеродовом периоде, в то время как только одно исследование включало тревогу отцов в оценку. Только в четырех исследованиях были представлены выводы о соотношении затрат и полезности, позволяющие проводить более широкое стратегическое сравнение.

Авторы пришли к выводу, что программы скрининга и лечения, скорее всего, будут рассматриваться как экономически эффективные, причем стоимость каждого QALY будет варьироваться от 864 218 до 1 566 619 фунтов стерлингов. Эти цифры хорошо сопоставимы с порогом затрат на QALY, связанным с NICE (20 000 фунтов стерлингов). Предполагается, что этот подход будет рассматриваться как представляющий практическую ценность при использовании ресурсов здравоохранения в Англии. Действительно, эти выводы, вероятно, недооценивают экономические последствия перинатальной психиатрической помощи и лечения: рассматриваемые исследования имели максимальный временной горизонт в 2 года и в основном рассматривали только расходы на здравоохранение и социальное обслуживание, а не более широкую социальную перспективу.

Хорошо известно, что перинатальная депрессия может существенно повлиять на развитие ребенка от 16 лет и до 20 лет. Эти последствия связаны с существенными затратами. Исследование экономического моделирования в Великобритании показало, что 72% всех расходов на перинатальные проблемы психического здоровья связаны с ребенком, а расходы на здравоохранение и социальную помощь составляют лишь 0,5 млрд фунтов стерлингов из общей годовой стоимости в 8,1 млрд фунтов стерлингов²¹. Многие

из этих расходов связаны с потерей производительности труда, образованием, уголовным правосудием и дефицитом качества жизни. Предполагаемая общая стоимость одного случая перинатальной депрессии составила значительную сумму в размере 7 382 221 фунта стерлингов. Таким образом, экономические оценки, которые также учитывают воздействие на ребенка, будут служить дополнительным обоснованием лечения и ухода. Однако эти более широкие эффекты редко включаются в текущие исследования⁴.

Появляются экономические оценки превентивных стратегий²². В докладе о профилактике послеродовой депрессии за 2016 год²³ авторы пришли к выводу, что пересмотренная акушерством послеродовая помощь может быть экономически эффективной для универсальной профилактики; а также основанные на личностно ориентированном подходе (РСА) и межличностной психотерапии (IPT) вмешательства для указанной профилактики. Совсем недавно была проведена оценка профессиональной подготовки медицинских посетителей для женщин, подверженных риску депрессии¹⁹, для женщин с более низким риском, и полученные результаты свидетельствуют о высокой экономической эффективности профилактики постнатальных депрессивных симптомов²⁴. Исследования в этих перспективных областях необходимы для более убедительных выводов и рекомендаций.

К числу других пробелов в экономических данных в этой области относятся перинатальная тревога, антенатальная депрессия и вмешательство для отцов¹⁷, а также вмешательство в условиях более низких ресурсов. Последнее особенно востребовано, учитывая, что экономические данные, полученные в районах с высоким уровнем дохода, зачастую неприменимы. Например, несмотря на то, что программы скрининга и лечения оказались экономически эффективными¹⁷, они основывались на фактических данных из стран с высоким уровнем дохода.

Рутинный скрининг в LMICs может подавлять слабую систему здравоохранения и не представлять собой наилучшего использования ресурсов²⁵. Кроме того, могут потребоваться различные модели обслуживания, такие как смена задач. Например, психосоциальные вмешательства, осуществляемые неспециалистами в учреждениях родового здравоохранения, продемонстрировали свою эффективность в LMICs, хотя данные о затратоэффективности²⁶ отсутствуют.

Психическое здоровье детей и подростков

Проблемы психического здоровья в детском и подростковом возрасте также связаны с широкими и устойчивыми клиническими и экономическими последствиями. Прогресс в развитии экономических доказательств в этой области остается медленным. Имеется больше данных о раннем вмешательстве в психоз²⁷, которое часто также охватывает взрослое население и рассматривается позже в этой статье.

В обзоре за 2014 год²⁸ отмечалось, что в период с 2009 по 2014 год доля публикаций всех статей, связанных с затратами, составляла примерно 10 в год, причем большинство исследований поступало из США или Великобритании. Автор пришел к выводу, что большинство вопросов, касающихся экономических последствий ухода и лечения в области психического здоровья детей и подростков (что, когда, где, кому и как), остаются без ответа, в результате чего заинтересованные стороны получают недостаточную информацию для поддержки решений о выделении ресурсов. Отсутствие эффективных, с точки зрения затрат, доказательств также отмечается в другом недавнем обзоре²⁹ и докладе в 2016 году о новых экономических данных о потенциальном влиянии на службу психического здоровья молодежи³⁰.

Имеются экономические данные для лечения депрессии у подростков, хотя остается неясным, являются ли селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) эффективными сами по себе или СИОЗС плюс когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) более экономически эффективны²⁸, а два более ранних рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) дают противоречивые доказательства^{31,32}. В другом обзоре авторы отметили, что у детей и подростков КПТ вряд ли будет экономически эффективной по сравнению с медикаментозным лечением³³. Когда КПТ используется в качестве вмешательства второй линии для депрессивных молодых людей, отказывающихся от антидепрессантов, недавнее РКИ показало доминирование КПТ над лечением, как обычно, к концу 24 месяцев, но не 12 месяцев³⁴.

На основании этих исследований можно вновь отметить важность временной перспективы, особенно с учетом того, что экономические оценки, проводимые в рамках РКИ, обычно имеют короткие периоды наблюдения. В одном из таких исследований с последующим наблюдением через 12 и 36 недель результаты экономической эффективности были противоположными между этими двумя временными точками. Более короткое наблюдение показало, что лечение СИОЗС было более экономически эффективным, в то время как более длительное наблюдение показало, что СИОЗС плюс КПТ были более экономически эффективными^{32,35}. Наглядным примером длительного воздействия проблем детского возраста в области психического здоровья являются долгосрочные последствия буллинга, которые можно наблюдать в зрелом возрасте, что требует длительного наблюдения для понимания экономических аспектов вмешательства в эти последствия^{36, 37}.

Недавно опубликованный обзор литературы по экономическим оценкам в период с 1997 по 2014 год в Национальной службе здравоохранения Великобритании (NHS) содержит базу данных и экономических оценок, тогда как другие источники сосредоточены на атрибутах систем ухода (т. е. за исключением фармако- и психотерапии). Было проведено сорок исследований, посвященных как затратам, так и результатам оказания психиатрической помощи молодежи²⁷. Эти мероприятия были направлены на решение широкого круга проблем психического здоровья, в том числе тревоги, депрессии, расстройств пищевого поведения, психозов, расстройств употребления психоактивных веществ, неуточненных проблем психического здоровья, судебно-медицинской экспертизы психического здоровья, самоубийства и самоповреждения. Общими признаками вмешательств с благоприятными экономическими данными являются своевременные стратегии оценки (включая скрининг), семейные вмешательства, хотя в отношении последних существуют некоторые различия в отношении того, существуют ли другие более эффективные с точки зрения затрат альтернативы. Были выделены методологические проблемы в литературе, в том числе узкая оценочная перспектива, причем ни одно из рассмотренных исследований не рассматривалось как с точки зрения общества, так и с точки зрения здравоохранения²⁷.

Ограниченная перспектива медицинского обслуживания в сфере психических расстройств могла бы упустить значительную часть общих финансовых последствий для удовлетворения потребностей детей и подростков в области охраны здоровья, которые включают воздействие на системы образования и правосудия, а также на семьи и трудовую занятость²⁸. Например, в британском отчете за 2017 год, включавшем 15 исследований, трехлетние расходы на психическое здоровье молодых людей в возрасте от 12 до 15 лет составляли в среднем 1778 фунтов стерлингов на человека в год; 90% этих расходов приходилось на сектор обра-

зования³⁰. Вторичное воздействие психического здоровья детей и подростков на опекунов и членов семьи также является значительным, но недостаточно изученным, учитывая эволюционирующие отношения зависимости между ребенком и членами семьи³⁸.

Можно отметить некоторые недавние события, направленные на решение проблемы недостаточности экономических данных в этой области. В 2017 году Гринвичская экспертная группа предложила направления будущих исследований, ориентированных на LMICs, чтобы внести предложения по «экономически эффективной системе здравоохранения в области психического здоровья», которая оптимально улучшит в будущем исходы среди детей и подростков³⁹.

В настоящее время экономическая оценка может рассматриваться в качестве неотъемлемого компонента крупных молодежных инициатив в области психического здоровья, таких как headspace в Австралии (Национальный фонд психического здоровья молодежи)⁴⁰. Признавая финансовые последствия проблем психического здоровья детей в зрелом возрасте, в Великобритании проводят оценку управляемого перехода от службы психического здоровья детей и подростков к службе психического здоровья взрослых с использованием встроенного CUA в качестве основного экономического анализа в рамках текущего вложенного кластера RCT⁴¹.

Депрессия и другие распространенные психические расстройства

Как один из наиболее хорошо изученных методов лечения депрессии и тревоги, КПТ часто оценивался в рамках экономического анализа. В систематическом обзоре CUA из 22 исследований, опубликованных в период с 2004 по 2012 год, авторы пришли к выводу, что большинство исследований показали «приемлемое соотношение дополнительных затрат и пользы»³³.

Более конкретно обзор показал, что индивидуализированная КПТ, скорее всего, будет экономически эффективной как в комбинации с лекарственными препаратами по сравнению с изолированным медикаментозным лечением, так и в качестве самостоятельной терапии по сравнению со стандартным уходом, рекомендациями семье или библиотерапией. Индивидуализированная КПТ также не уступает медикаментозному лечению (СИОЗС и трициклические антидепрессанты, TCAs), причем вмешательства, включающие индивидуализированную КПТ, либо являются доминирующими, либо демонстрируют ICER в диапазоне от 1599 до 46 206 долларов США за QALY.

Для группового КПТ были предложены аналогичные результаты, причем групповое КПТ было экономически эффективным по сравнению с СИОЗС, ТЦА, обычным лечением и библиотерапией. Результаты компьютеризированного КПТ были более неоднозначными. Одним из отмеченных ограничений является относительно короткий временной горизонт в рассматриваемых исследованиях (в среднем 19 месяцев), принимая во внимание, что время выздоровления при депрессии может быть гораздо больше³³.

Недавно проведенные исследования показали, что поведенческая активация (ПА) является потенциальной альтернативой КПТ, которая в меньшей степени зависит от навыков терапевта, что было бы важно для реализации в условиях, когда человеческие ресурсы в области психического здоровья чрезвычайно ограничены (например, многие LMICs). В недавнем исследовании, сравнивавшем стоимость и исходы ПА по сравнению с КПТ, авторы обнаружили, что ПА является более рентабельным методом лечения⁴². В этом чувствительном анализе, были учтены как более широкие социальные перспективы (например, включая

потери производительности труда), так и более узкие перспективы (например, услуги в области психического здоровья), ПА с высокой вероятностью доминировала и была экономически эффективной при пороге готовности платить от 20 000 до 30 000 фунтов стерлингов за QALY.

Одним из вопросов, связанных с более эффективным использованием ресурсов, особенно высококвалифицированных кадровых ресурсов специалистов, является экономическая эффективность поэтапного ухода⁴³ или (поэтапного) совместного ухода⁴⁴. Они были недавно рассмотрены, хотя фактические данные остаются неубедительными, отчасти из-за методологических проблем (например, использование QALY в качестве исхода, измерение широкого диапазона временных горизонтов от 6 до 24 месяцев), а отчасти из-за неоднородности этих моделей.

В обзоре исследований, посвященных экономической эффективности поэтапной помощи для профилактики или лечения депрессии и/или тревоги, четыре исследования были сосредоточены на лечении. Объединенный анализ показал экономическую эффективность ступенчатого ухода по сравнению с обычным при лечении тревоги, но не депрессии⁴³. В обзоре¹⁹ исследований (ступенчатого) совместного лечения депрессивных расстройств экономическая эффективность варьировалась очень широко: от доминирования до ICER в размере 874 562 долл. США за QALY⁴⁴.

В 2016 году Chisholm et al.⁴⁵ опубликовали анализ ROI по пропорциональному увеличению лечения депрессии и тревоги в 36 странах в период с 2016 по 2030 год. Авторы использовали проекционное моделирование для изучения лечебных эффектов депрессии и тревожных расстройств. Принимались во внимание экономические результаты возвращения на работу, уровень невыходов на работу и частота присутствия на работе, после чего было предложено соотношение выгод к затратам 2,3–3,0 к 1 или 3,3–5,7 к 1, также учитывалась ценность выздоровления (монетизированные годы здоровой жизни). Однако в этом анализе были охвачены не все преимущества, такие как снижение социальной поддержки, лечения и приверженности к лечению и связанных с этим проблем физического здоровья (например, ишемической болезни сердца), а также улучшение результатов для членов семьи и других лиц, которые могут быть затронуты⁴⁵.

Финансовые ценности, связанные с годами здоровой жизни, также могут вызвать некоторую дискуссию. Хотя экономия государственных финансов за счет повышения производительности труда и здоровых лет жизни при лечении этих распространенных психических расстройств, возможно, и не является главной заботой сектора услуг в области психического здоровья, финансирующего эти виды лечения (т. е. несоответствие, при котором вмешательство может иметь последствия в нескольких секторах, что приводит к необходимости поиска межведомственных механизмов компенсации, – см. ниже), вероятно, существует достаточно большая экономия средств на здравоохранение, чтобы покрывать расходы на вмешательство.

Основываясь на опыте Великобритании по улучшению доступа к психологической терапии (IAPT), который стоит в среднем 650 фунтов стерлингов на человека, Лейард и Кларк⁴⁶ утверждали, что это «ничего не стоит» для правительства. Этот аргумент был основан на том соображении, что 1% населения трудоспособного возраста получает пособия по инвалидности (и поэтому платит уменьшенные налоги) из-за тревоги и депрессии. Это обстоятельство обходится правительству в 650 фунтов стерлингов на человека в месяц, а если они также нуждаются в реальном медицинском обслуживании, то дополнительные расходы на медицинское обслуживание составят 750 фунтов стерлингов на человека в год для тех, кто не находится на IAPT. Таким образом, они утверждают, что расширенная доказательная

психологическая терапия будет окупаться сама собой, даже если учесть только социальные пособия и расходы на здравоохранение⁴⁶.

Психозы и другие тяжелые психические заболевания (SMI)

С момента деинституционализации во многих странах, начиная с 1970-х годов, до введения служб раннего вмешательства (EIP) примерно в 1990-х годах и более позднего движения за реадaptацию этих пациентов, тяжелые психические заболевания (SMI) были на переднем крае основных разработок в области психического здоровья (ухода и лечения), а также в центре внимания экономической экспертизы. Однако, сложность и хроническое течение SMI создают проблемы как в клинических, так и в экономических исследованиях, при этом сохраняются значительные пробелы в фактических данных в отношении экономической эффективности этих услуг.

Несколько метаанализов показали, что EIP эффективна для снижения дорогостоящих исходов, таких как госпитализация, койко-дни и частота рецидивов, а также в улучшении вовлеченности в учебу или работу по сравнению с обычным лечением^{47–49}. В докладе 2014 года, опубликованном компанией Rethink Mental Illness⁵⁰, было высказано предположение, что EIP и социальные вмешательства приносят экономические выгоды главным образом за счет их влияния на рецидивы, снижение потребности в дорогостоящем уходе и более широкие результаты восстановления (например, занятость, жилье и физическое здоровье).

Используя аналитические модели для сравнения EIP со стандартным уходом для людей с психозом первого эпизода⁵¹, результаты показали, что EIP может сэкономить около 2000 фунтов стерлингов на человека в течение 3 лет из-за улучшения результатов занятости и образования и, примерно 1000 фунтов стерлингов на человека в течение 4 лет из-за снижения уровня самоубийств. Совсем недавно систематический обзор¹⁶ исследований выявил последовательные доказательства экономической эффективности EIP у людей с первичным психозом или клиническим высоким риском развития психоза по сравнению с лечением в обычном режиме⁵².

Однако авторы предостерегли, что полученные данные имеют умеренное методологическое качество, имеют значительную неоднородность и поступают главным образом из стран с высоким уровнем дохода. Например, в LMICs остается неизвестным, будет ли специализированный EIP практичным и аналогичным образом рентабельным. Кроме того, остаются без ответа вопросы, касающиеся продолжительности обслуживания, способов ее осуществления и других параметров⁵³ этого сложного вмешательства, которые могут иметь клинические и финансовые последствия.

Некоторые экономические данные имеются о вмешательствах с более конкретными целями лечения, такими как КПТ для лечения психоза, меры по соблюдению медикаментозной терапии и поддерживаемая трудовая занятость. В недавнем докладе «Об оценке технологий здравоохранения», включавшем систематический обзор экономической эффективности индивидуальной или групповой КПТ для лечения психозов⁵⁴, были определены шесть РКИ с экономической оценкой, которые охватывали как людей с психозом первого эпизода, так и хронический или устойчивый к лечению психоз.

По сравнению с обычным лечением (вмешательствами, которые обычно включают медикаментозное лечение, консультирование, общественный уход и ведение пациентов), добавление КПТ при психозе приводит к улучшению симптомов или функционального состояния. В двух исследова-

ниях, которые включали QALY как исход, было обнаружено ICER в диапазоне от € 1455 до £ 18 844 в пересчете на QALY. Однако временные горизонты этих исследований были короткими: всего от 9 до 18 месяцев. Авторы доклада провели исследование по моделированию микросимуляции с использованием аналитической модели принятия решений с временным горизонтом в 5 лет и пришли к выводу, что добавление КПТ к стандартному лечению людей с психозом снова оказалось экономически эффективным вариантом.

Среди мероприятий, способствующих приверженности антипсихотическим препаратам, стратегия, предусматривающая финансовое стимулирование, была положительно оценена с точки зрения экономической эффективности. В кластерном РКИ людям с шизофренией, шизоаффективным расстройством или биполярным расстройством выплачивался скромный финансовый стимул в размере 15 фунтов стерлингов за инъекцию депо. Результаты показали стоимость 982 фунта стерлингов для достижения 20%-ного увеличения приверженности к лекарствам и 2950 фунтов стерлингов для достижения «хорошей» приверженности, предполагая, что это, вероятно, будет рассматриваться как экономически эффективное вмешательство⁵⁵.

Что касается поддерживаемой занятости, то модель с наибольшим количеством экономических доказательств – это индивидуальное размещение и поддержка (IPS). В РКИ с СЕА в шести европейских странах IPS приводили к лучшим результатам, с точки зрения как дней работы в конкурентных условиях, так и процентной доли людей, проработавших не менее 1 дня. Причем результаты свидетельствуют о том, что они почти наверняка более эффективны с точки зрения затрат, чем стандартные услуги профессиональной реабилитации⁵⁶.

В обзоре 15 РКИ, обобщающих данные по IPS внутри и за пределами США⁵⁷, отмечая более высокий уровень конкурентной занятости в США, чем в других странах (62% против 47%), авторы пришли к выводу, что существуют последовательные положительные результаты, которые значительно благоприятствуют IPS на международном уровне. Одним из предметов экономических рассуждений являются огромные расходы, связанные с разработкой и поддержанием неконкурентоспособных программ трудоустройства, которые обычно несут правительства. Вместе с мерами по освобождению от налогов эти альтернативные поддерживаемые программы занятости часто являются экономически неустойчивыми.

Занятость пациентов является важной целью не только для экономики, но и для достижения личной цели или результата восстановления. В недавнем документе по вопросам восстановления и экономики⁵⁸ были проанализированы экономические данные по целому ряду подходов, ориентированных на восстановление, включая поддержку коллег, личные бюджеты, самоуправление, консультации по вопросам благосостояния и задолженности, совместные антикризисные планы и предварительные директивы, поддерживаемое жилье и колледжи восстановления. Несмотря на неоднородность с точки зрения методологической надежности, имеющиеся экономические данные неизменно поддерживают подход, ориентированный на социальное восстановление пациентов.

Это движение к личностному выздоровлению ставит вопросы о значимых мерах по достижению результатов с клинической, экономической и политической точек зрения. В систематическом обзоре⁵⁹ исследований, посвященных экономическим моделям и методам оценки полезности при шизофрении⁵⁹, большинство моделей использовали QALYs или DALYs в качестве движущих факторов. В то время как другие РКИ использовали положительные и отрицательные баллы шкалы синдромов (PANSS) в качестве основы для оценки полезности.

Как отмечалось в другом систематическом обзоре EIP, показатели, которые являются наиболее ценными и актуальными для людей, систем здравоохранения и здравоохранения, а также для политиков, – такие как социальное восстановление, анализ влияния бюджета и измерение справедливости – начинают включаться в повестку дня исследований⁵². Хотя такие вопросы, как безналичные сбережения и скопление рассогласованностей, будут оставаться некоторыми из прогнозируемых проблем с этими конечными показателями исходов (см. ниже).

Психическое здоровье пожилых людей: деменция и депрессия

Стратегии ухода и вмешательства при деменции носят обширный характер, в том числе ориентированы на человека и/или семью или других лиц, осуществляющих уход за больными. Хотя исследования экономической эффективности когда-то считались «редкими»⁶⁰, экономические доказательства начинают активно развиваться. В настоящее время имеются хорошие экономические данные, касающиеся антидементных препаратов, антипсихотиков и антидепрессантов. Поскольку ингибиторы холинэстеразы становятся доступными по цене дженериков, более поздние анализы показывают, что они более эффективны с точки зрения затрат в качестве монотерапии, чем плацебо («лучший поддерживающий уход»), и, вероятно, также экономят средства для людей с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести (БА)⁶¹.

Для людей с умеренной или тяжелой формой БА недавно опубликованное исследование предоставило новые экономические доказательства. Экономическая эффективность продолжения применения донепезила по сравнению с прекращением его применения была продемонстрирована при рассмотрении каждого из ряда результатов – когнитивного, функционального (деятельность повседневной жизни) и QALYs, – а также того, измеряются ли затраты только на использование медицинских и социальных услуг или на дополнительный неоплачиваемый уход⁶². Это также снизило риск помещения в дом престарелых через 1 год (но не через 4 года)⁶³.

Существует очень мало доказательств экономической эффективности комбинаций лекарственных средств при лечении БА. Нет никаких экономических оснований для использования антидепрессантов при лечении людей с БА, страдающих коморбидной депрессией. Самое тщательное изучение антидепрессивного действия препарата для людей с вероятной или возможной БА и коморбидной депрессией было исследованием оценки медицинских технологий использования антидепрессантов для лечения депрессии при деменции (HTA-SADD)⁶⁴. Экономическая оценка, включенная в исследование, не выявила существенных различий в затратах на любое медицинское или социальное обслуживание в больницах или общинах по уходу между группами в течение 39 недель⁶⁵. За этот период также не было никаких различий в QALYs.

Точно так же не обнаружено экономических оснований для использования антипсихотических препаратов для лечения психологических и поведенческих симптомов деменции. Наиболее убедительные доказательства получены в результате клинического антипсихотического исследования эффективности вмешательства – исследования болезни Альцгеймера (CATIE-AD), проведенного на 42 американских сайтах. В этом исследовании рассматривались клинические и экономические обоснования трех широко используемых антипсихотиков (Оланзапин, Кветиапин и Рисперидон) по сравнению с плацебо с использованием двойного слепого РКИ, включавшего людей с БА, которые испытывали галлюцинации, бред или возбуждение. Затраты в течение

ние девятимесячного периода были ниже для группы плацебо, чем для любой из групп, получавших антипсихотики⁶⁶. Единственная разница в результатах исследования заключалась в том, что плацебо было лучше оланзапина в отношении повседневной жизни. Другими словами, антипсихотическое лечение не было экономически эффективным.

В NICE Guidelines 2018 года по вмешательствам для содействия познанию, независимости и благополучию рекомендуется предложить «целый ряд мероприятий по содействию благополучию, которые адаптированы к предпочтениям человека» и «групповую когнитивную стимуляционную терапию для людей, живущих с легкой и умеренной деменцией». Релевантные экономические доказательства этих двух рекомендаций можно получить из исследований по терапии когнитивной стимуляции (CST) и индивидуальной программе активности (TAP).

Экономические оценки группы CST⁶⁸ и технического обслуживания CST⁶⁹ показали, что это вмешательство является хорошим соотношением цены и качества, поскольку улучшения в познании и качестве жизни были достаточно большими, в то время как дополнительные расходы на обеспечение CST являются относительно скромными. Последнее, по-видимому, наиболее эффективно с точки зрения затрат для тех, кто живет один и/или имеет более высокий уровень когнитивных способностей. Ингибиторы холинэстеразы усиливают эффект затрат на техническое обслуживание и повышают его экономическую эффективность⁶⁹.

Используя имитационное моделирование, NICE провела экономический анализ CST, результаты которого показали, что ICER составляет менее 20 000 фунтов стерлингов за QALY⁷¹. Для TAP ранее проведенный анализ экономической эффективности предложил ICER в размере 2,37 доллара США в день для опекуна, чтобы сэкономить один час на выполнении дел для человека с деменцией, и 1,10 доллара США в день для того, чтобы сэкономить один час на том, чтобы быть «на дежурстве».

Достаточные данные имеются также в отношении многокомпонентных программ поддержки опекунов, таких как стратегии для родственников (START) в Великобритании и ресурсы для улучшения здоровья лиц, осуществляющих уход за больными с болезнью Альцгеймера (REACH и новый REACH II) в США.

Опекуны в рамках программы START пользовались меньшим количеством услуг в течение первых 8 месяцев, что компенсировало стоимость программы. Если рассматривать его вместе с другими положительными результатами, то старт является экономически эффективным в краткосрочной перспективе⁷². Только что стали известны долгосрочные результаты последующих мероприятий. При 6-летнем наблюдении результаты психического здоровья опекунов были лучше в группе вмешательства, но ни связанные с пациентом, ни связанные с опекуном расходы не отличались между группами⁷³. Таким образом, START клинически эффективен в течение как минимум 6 лет без увеличения затрат.

Выводы программы REACH II также свидетельствуют об эффективности и затратноэффективности, а анализ ICER показывает, что 5 долл. США в день в течение одного часа экономятся на уходе⁷⁴. Несмотря на эти выводы о затратноэффективности, некоторые авторы высказывают озабоченность по поводу отсутствия финансирования для поддержки более широкого внедрения этой системы⁷⁵.

Экономическая эффективность управления лечением деменции (DCM) остается неубедительной из-за различий в протоколах и методологических исследованиях (например, короткий период наблюдения, различное определение DCM). В недавнем РКИ, исследующем модель DCM с участием врачей первичной медицинской помощи (Dementia: Life – and Person-Centered Help, DelpHi)⁷⁶, результаты по-

казали, что DCM является экономически эффективным (доминирующим) по сравнению с обычным лечением, особенно среди людей с деменцией, живущих в одиночестве. Сокращение госпитализации и отсроченная госпитализация, скорее всего, будут способствовать этому поиску экономической эффективности. Авторы, однако, отметили, что их положительные результаты отличались от некоторых предыдущих исследований, которые можно было бы отнести к более мягким когнитивным нарушениям в их выборке⁷⁶, что наводит на мысль о лучшей экономической эффективности при более раннем вмешательстве.

Несколько исследований дают доказательства экономической эффективности программ помощи на дому, включая два крупных исследования из Великобритании: управление агитацией и повышение качества жизни (MARQUE)⁷⁷ и благополучие и здоровье людей с деменцией (WHELD)⁷⁸. Исследование MARQUE продемонстрировало экономическую эффективность с точки зрения полученного QALY, но оно не было эффективным в управлении агитацией⁷⁷. Вмешательство WHELD, ориентированное на человека лечение, включавшее антипсихотический обзор, показало преимущества как в контроле возбуждения, так и в улучшении качества жизни, что наводит на мысль о модели экономии затрат даже при относительно небольшом размере эффекта. Стоимость программы компенсируется более высокими затратами на медицинское и социальное обслуживание в рамках лечения, как правило, в групповом формате⁷⁸.

Очень немногие исследования рассматривали экономическую эффективность мероприятий, направленных на борьбу с депрессией в более позднем возрасте. В недавнем обзоре было отмечено, что данные об эффективности затрат были получены в результате двух исследований по поэтапной профилактике ухода. Причем одно исследование показало, что поэтапная профилактика ухода не является экономически эффективной по сравнению с обычным уходом, в то время как другое показало, что уровень заболеваемости депрессией и тревогой у пожилых людей был сокращен наполовину с помощью программы профилактики, увеличив продолжительность жизни без депрессии/тревоги по доступной цене.

Авторы отметили, что в более старшем возрасте экономические оценки не учитывают потери производительности труда, полагая, что они неуместны⁴³. Учитывая старение населения и связанное с этим увеличение распространенности проблем психического здоровья в пожилом возрасте, это поднимает вопрос о доступности даже в тех случаях, когда меры вмешательства являются экономически эффективными и потенциально стоящими инвестиций, а также более важных вопросах, таких как равенство и паритет между психическим здоровьем и физическим здоровьем⁸⁰.

ПРОБЛЕМЫ И ОТВЕТНЫЕ МЕРЫ

Проблемы

Экономические доказательства не могут принимать решения, но они могут помочь сделать решения более обоснованными. Однако при попытке перейти от фактических данных к рекомендациям, от действий к воздействию возникают проблемы (Рисунок 1).

Первая из них – это просто пробелы в доказательной базе. Несмотря на быстрый рост экономической эффективности и связанных с ней исследований в последние годы, некоторые области остаются неизученными. Например, у нас есть ограниченное понимание за пределами краткосрочной перспективы экономических последствий психического заболевания или методов его лечения. Существует

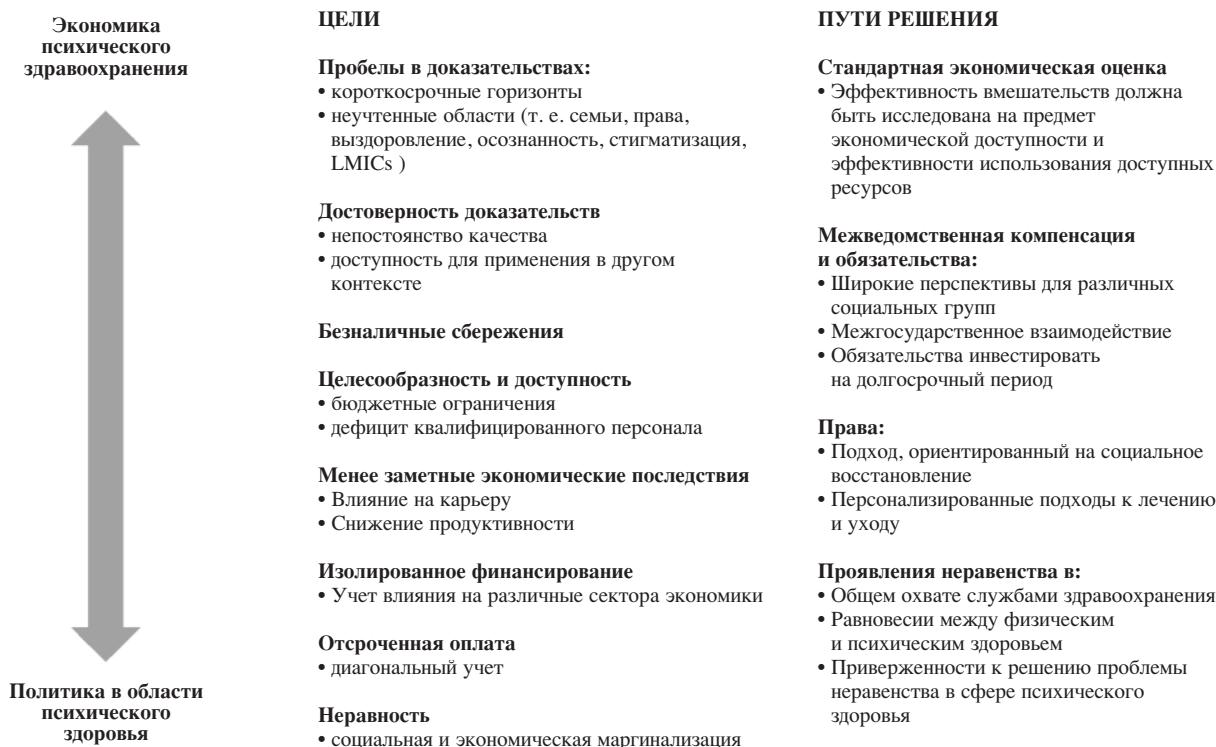


Рисунок 1. Цели и пути решения экономических проблем в сфере психического здравоохранения. LMICs – страны с низким и средним уровнем дохода

несколько экономических оценок для оценки мероприятий, направленных на защиту индивидуальных прав пациентов или поддержку социального восстановления. Профилактика и раннее вмешательство также остаются относительно забытыми⁸¹.

Экономические исследования семей встречаются редко, несмотря на ту роль, которую они играют в этиологии, поддержке и восстановлении пациентов. Кроме того, мало внимания уделяется усилиям по решению более широких социальных аспектов психических заболеваний, таких как плохая осведомленность, дискриминация и стигма психических расстройств⁸². Наиболее вопиющим из всех, конечно, является дефицит экономических доказательств в LMICs, как мы указывали выше во многих разделах, посвященных конкретным условиям.

Даже при наличии фактических данных они могут оказаться недостаточно надежными для выработки верных рекомендаций в отношении политики или практики. В связи с этим имеющиеся доказательства могут быть непереводаемы из контекста, в котором они были собраны, в другие контексты (особенно в другие страны): доказательства экономической эффективности «путешествуют хуже», чем большинство клинических доказательств.

Вторая проблема заключается в том, что вмешательство является экономически эффективным (т. е. генерирующим результаты, которые считаются достаточными для оправдания более высоких затрат на их достижение), но недоступным. Поскольку в бюджете не осталось денег или нет подходящего квалифицированного персонала для его осуществления. Вот почему лица, принимающие стратегические решения, всегда стремятся услышать о новых вмешательствах, которые достигают эквивалентных или лучших результатов по сравнению со стандартным лечением, но с меньшими затратами. Отсюда мы видим интерес к ВА, а не к КБТ для депрессии⁴², и недавний вывод об экономии затрат с помощью DCM, особенно среди людей с деменцией, живущих в одиночестве⁷⁶. Терапевтические прорывы (на-

пример, лекарства с новыми способами действия) могут обещать модификацию болезни, уменьшение симптомов или улучшение качества жизни, но если они не будут одновременно снижать затраты, то они окажут дополнительное давление на и без того чрезмерно растянутые бюджеты здравоохранения.

Связанная с этим проблема заключается в том, что заметные сбережения, обнаруженные в ходе исследования, могут оказаться не «обналичиваемыми» в реальном мире. Бригадный метод работы по раннему вмешательству для психозов может сократить сроки пребывания в стационаре⁴⁷, но не даст реальной экономии, если стационарные койки не будут закрыты или персонал не будет уволен. Эффективная поддержка лиц, осуществляющих уход, может привести к сокращению их временных затрат (оценку которых можно отнести к затратам) или снижению уровня стресса⁷³, но не высвобождению ресурсов, которые могут быть переданы для других целей.

Эффективное лечение психических заболеваний может иметь существенные последствия за пределами непосредственных лечебных учреждений. Например, если лечение психического заболевания помогает пациентам лучше справляться со своими сопутствующими состояниями, то в других клинических областях может быть достигнуто снижение затрат. Если же различные специальности будут иметь отдельные бюджеты, то будет трудно согласовать затраты и выгоды, чтобы сделать лечение экономически привлекательным.

Еще сложнее обстоит дело, когда успешное лечение психических проблем оказывает свое наибольшее воздействие (экономическое или иное) за пределами сектора здравоохранения. Самые высокие затраты государственного сектора на лечение детских психических расстройств приходятся на школы⁸⁴, однако лечение в основном входит в сферу ответственности сектора здравоохранения. Самые большие финансовые последствия психического заболевания матери во время беременности связаны с риском долго-

срочного эмоционального, поведенческого и когнитивного ущерба для ребенка²⁰. Эффективное лечение депрессии оказывает большее влияние на расходы, связанные с занятостью, чем расходы на здравоохранение⁸⁵. Безусловно, самые большие долгосрочные финансовые последствия нарушения поведения детей связаны с преступностью⁸⁶. Ни один из этих примеров не вызывает удивления. Однако каждый из них порождает потенциальное «мелко раздробленное бюджетирование», не позволяющее выбрать наиболее эффективный общий курс действий.

Некоторые экономические последствия психических расстройств и лечения могут быть упущены. Психическое заболевание может помешать человеку завершить свое образование, участвовать в семейной жизни или быть полностью продуктивным на рабочем месте. Как только что отмечалось, это может отразиться на здоровье и благосостоянии членов семьи и неоплачиваемых опекунов. Хотя в некотором смысле эти эффекты менее «заметны», они, тем не менее, могут играть ключевую роль в формировании жизни и создании благополучия. Задача состоит в обеспечении экономических оценок, которые бы могли измерить эти более широкие последствия (т. е. учитывали социальную перспективу), и, особенно, чтобы пользователи результатов оценки учитывали эти последствия при принятии решений. Например, игнорирование зачастую значительного экономического и иного бремени, с которым сталкиваются лица, осуществляющие уход, может подорвать общинные модели ухода, в то время как игнорирование потерь производительности в исследованиях и политике может ужесточить отношение работодателей к психическим расстройствам.

Хроническое течение многих психических расстройств означает, что их экономические последствия могут быть долгосрочными, и, соответственно, полная отдача от лучшего лечения может быть не видна в течение нескольких лет. Это затрудняет не только демонстрацию экономических оснований для предотвращения этих последствий, но и возможности убеждения лиц, принимающих решения, работающих в более коротких временных масштабах (связанных, возможно, с циклами выборов), инвестировать сейчас, даже если в конечном итоге выгоды могут быть существенны^{87,88}. Вместе взятые проблемы нашего времени и «мелкораздробленное бюджетирование» создают опасное осложнение «диагонального учета»: двойное препятствие тому, что расходы на вмешательство одного сектора в настоящее время генерируют сбережения (или другие выгоды) главным образом в других секторах и главным образом в будущем.

Последний комплекс проблем, возникающий в связи с растущим объемом экономических данных, связан с взаимосвязанными проблемами разнородности данных, затруднительного положения пациентов и их дискриминации. В опубликованных результатах исследований преобладает то, что происходит в среднем: среднее улучшение первичного результата, средняя разница в затратах, общий коэффициент эффективности затрат, например. Эти опубликованные исследования, конечно же, также будут сообщать о вариациях вокруг этих средних значений, но редко будет много обсуждаться запас прочности исследуемой выборки, и еще реже будут воспроизводиться или сообщаться анализы для субпопуляций.

То, что может быть эффективным или рентабельным в среднем, может быть неэффективным (возможно, даже вредным) или недоступным для определенных культурных или социальных групп. Экономически обездоленные люди, как правило, не имеют такого же доступа к услугам, как более богатые люди, особенно если требуется оплата. Это особенно важно, учитывая, что психические заболевания тесно связаны с социальной и экономической маргинализа-

цией^{89,90}. Однако неравенство между социально-экономическими, религиозными, культурными, этническими и другими группами, между полами и возрастом просто не получает того внимания, которого оно заслуживает в экономической литературе, так же как оно обычно игнорируется в больших объемах клинической литературы.

Ответы

Какими же, по их мнению, должны быть ответы? Одной из очевидных рекомендаций для научного сообщества является создание доказательной базы. Действительно, уместно спросить: при каких обстоятельствах имело бы смысл проводить клиническое исследование или другое исследование эффективности лечения и исключать экономический компонент оценки? Где-то на этом пути лицо, принимающее решение, несомненно, захочет получить заверения в том, что эффективное вмешательство является доступным и позволяет эффективно использовать имеющиеся ресурсы. Учитывая крошечную стоимость добавления экономического элемента в клиническое исследование, это должно быть вариантом по умолчанию для включения анализа экономической эффективности или аналогичного анализа, а не исключением.

Психическое расстройство – это в значительной степени индивидуальный опыт и, безусловно, ответственность сектора здравоохранения, однако эта проблема требует внимания всего общества и межведомственных взаимодействий. Многочисленные последствия психических расстройств могут ощущаться во многих аспектах жизни человека, так как жизнь индивидуума – это путь к многочисленным испытаниям. Различные медицинские специальности должны лучше координировать свои возможности лечения, учитывая, что многие психически больные люди имеют другие хронические заболевания⁹¹. Различные органы государственной власти должны не просто знать о психических расстройствах, но и активно заниматься их профилактикой и соответствующим образом реагировать на их возникновение. Это касается политики в таких областях, как образование, трудоустройство, социальное обеспечение, жилье, криминальная юстиция, борьба с нищетой, обеспечение социального благополучия, развитие общин, иммиграция и другие.

Кроме того, в различных областях политики необходимо прилагать усилия для обеспечения того, чтобы личность не «проваливалась в расщелины»⁹². Это особенно актуально в отношении групп населения, которые уже являются социально или экономически маргинализированными. Политика в области психического здоровья должна включать стратегии борьбы с неприемлемым неравенством в области ухудшения здоровья, образования и трудоустройства, доступа к лечению и качества жизни⁸⁹. В более широком контексте это, несомненно, свидетельствует о всеобщем охвате услугами здравоохранения и (в его рамках) паритете между физическим и психическим здоровьем. Кроме того, гетерогенность обстоятельств, опыта, исходов и затрат свидетельствует о необходимости разработки политических рамок и программ лечения, которые учитывали бы и надлежащим образом реагировали на сильные стороны индивида, его потребности и стремления⁹³. В частности, это оказывает поддержку подходам, ориентированным на психическое и социальное восстановление, особенно имеющим экономические доказательства, подтверждающие эти подходы⁵⁰, а также другим формам принятия решений о передаче полномочий, таким как личные бюджеты⁹⁴.

Координация действий между различными субъектами (отдельными лицами, семьями, общинами и организациями), а также между секторами (как государственными, так и частными) никогда не бывает простой. Это может потребовать определенной формы межведомственной компенса-

ции: «получатели» (те, кто пользуется краткосрочными или долгосрочными сбережениями или выгодами) компенсируют «проигравшим» (тем, чьи бюджеты используются для оплаты эффективного лечения или ухода). Что еще более важно, «победители» и «проигравшие» должны найти пути преодоления проблемы «диагонального учета»: поощрение инвестиций не только в рамках бюджетов, но и в долгосрочной перспективе. Это именно та ситуация, в которой правительство должно вмешаться и играть сильную руководящую роль в объединении различных областей государственной политики, подчеркивая (возможно, даже финансируя) те инвестиции, которые окупаются главным образом в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

- Knapp M. Economic evaluation and mental health: sparse past... fertile future? *J Ment Health Policy Econ* 1999;2:163-7.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 4th ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 2015.
- Cookson R, Mirelman AJ, Griffin S et al. Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns. *Value Health* 2017;20:206-12.
- Knapp M, Iemmi V. Mental health. In: Scheffler RM (ed). *World scientific handbook of global health economics and public policy*, Vol. 2. Singapore: World Scientific, 2016:1-41.
- Bloom DE, Cafiero ET, Janji-Llopis E et al. *The global economic burden of noncommunicable diseases*. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- Knapp M, Iemmi V. Noncommunicable disease: the case of mental health, macroeconomic effect of. In: Culyer AJ (ed). *Encyclopedia of health economics*, 2014:366-9.
- Knapp M, Iemmi V. The role of economics in mental health policy. In: Davidson L (ed). *The Routledge handbook of international development, mental health and wellbeing*. Abingdon-on-Thames: Routledge, 2019.
- Martin-Carrasco M, Evans-Lacko S, Dom G et al. EPA guidance on mental health and economic crises in Europe. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:89-124.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal 2013*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2013.
- Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness – the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med* 2014;371:796-7.
- World Health Organization. *Making the investment case for mental health: a WHO/UNDP methodological guidance note*. Geneva: World Health Organization, 2019.
- World Health Organization. *Mental health atlas 2017*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- Vigo DV, Kestel D, Pendakur K et al. Disease burden and government spending on mental, neurological, and substance use disorders, and self-harm: cross-sectional, ecological study of health system response in the Americas. *Lancet Public Health* 2019;4:e89-96.
- Wimo A, Winblad B, Jonsson L. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimers Dement* 2010;6:98-103.
- World Health Organization. *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization, 2012.
- Alzheimer's Disease International. *Policy brief for heads of government: the global impact of dementia 2013-2050*. London: Alzheimer's Disease International, 2013.
- Camacho EM, Shields GE. Cost-effectiveness of interventions for perinatal anxiety and/or depression: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e022022.
- Wilkinson A, Anderson S, Wheeler SB. Screening for and treating postpartum depression and psychosis: a cost-effectiveness analysis. *Matern Child Health J* 2017;21:903-14.
- Morrell CJ, Warner R, Slade P et al. Psychological interventions for postnatal depression: cluster randomised trial and economic evaluation. The PoNDER trial. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, xi-xiii, 1-153.
- Bauer A, Pawlby S, Plant DT et al. Perinatal depression and child development: exploring the economic consequences from a South London cohort. *Psychol Med* 2015;45:51-61.
- Bauer A, Parsonage M, Knapp M et al. The costs of perinatal mental health problems. London: Centre for Mental Health and London School of Economics, 2014.
- Bauer A, Knapp M, Adelaja B. *Best practice for perinatal mental health care: the economic case*. London: London School of Economics and Political Science, 2016.
- Morrell CJ, Sutcliffe P, Booth A et al. A systematic review, evidence synthesis and meta-analysis of quantitative and qualitative studies evaluating the clinical effectiveness, the cost-effectiveness, safety and acceptability of interventions to prevent postnatal depression. *Health Technol Assess* 2016;20:1-414.
- Henderson C, Dixon S, Bauer A et al. Cost-effectiveness of PoNDER health visitor training for mothers at lower risk of depression: findings on prevention of postnatal depression from a cluster-randomised controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:1324-34.
- Paulden M, Palmer S, Hewitt C et al. Screening for postnatal depression in primary care: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2009;339:b5203.
- Clarke K, King M, Prost A. Psychosocial interventions for perinatal common mental disorders delivered by providers who are not mental health specialists in low- and middle-income countries: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001541.
- Hamilton MP, Hetrick SE, Mihalopoulos C et al. Identifying attributes of care that may improve cost-effectiveness in the youth mental health service system. *Med J Aust* 2017;207:S27-37.
- Beecham J. Annual research review: Child and adolescent mental health interventions: a review of progress in economic studies across different disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:714-32.
- Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet* 2016;387:2423-78.
- Knapp M, Ardino V, Brimblecombe N et al. Youth mental health: new economic evidence. London: London School of Economics and Political Science 2016.
- Byford S, Barrett B, Roberts C et al. Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and routine specialist care with and without cognitive behavioural therapy in adolescents with major depression. *Br J Psychiatry* 2007;191:521-7.
- Domino ME, Foster EM, Vitiello B et al. Relative cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: 36-week results from the TADS randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:711-20.
- Brettschneider C, Djadran H, Harter M et al. Cost-utility analyses of cognitive-behavioural therapy of depression: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:6-21.
- Dickerson JF, Lynch FL, Leo MC et al. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for depressed youth declining antidepressants. *Pediatrics* 2018;141:e20171969.
- Domino ME, Burns BJ, Silva SG et al. Cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: results from TADS. *Am J Psychiatry* 2008;165:588-96.
- Evans-Lacko S, Takizawa R, Brimblecombe N et al. Childhood bullying victimization is associated with use of mental health services over five decades: a longitudinal nationally representative cohort study. *Psychol Med* 2017;47:127-35.
- Brimblecombe N, Evans-Lacko S, Knapp M et al. Long term economic impact associated with childhood bullying victimisation. *Soc Sci Med* 2018;208:134-41.
- Lamsal R, Zwicker JD. Economic evaluation of interventions for children with neurodevelopmental disorders: opportunities and challenges. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15:763-72.
- Skokauskas N, Lavelle TA, Munir K et al. The cost of child and adolescent mental health services. *Lancet Psychiatry* 2018;5:299-300.
- 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: Social Policy Research Centre, UNSW Australia, 2015.
- Singh SP, Tuomainen H, de Girolamo G et al. Protocol for a cohort study of adolescent mental health service users with a nested cluster randomized controlled trial to assess the clinical and cost-effectiveness of managed transition in improving transitions from child to adult mental health services (the MILESTONE study). *BMJ Open* 2017;7:e016055.
- Richards DA, Ekers D, McMillan D et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:871-80.
- Ho FY, Yeung WF, Ng TH et al. The efficacy and cost-effectiveness of stepped care prevention and treatment for depressive and/or anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:29281.
- Grochtdreis T, Brettschneider C, Wegener A et al. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0123078.
- Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:415-24.
- Layard R, Clark DM. Why more psychological therapy would cost nothing. *Front Psychol* 2015;6:1713.
- Randall JR, Vokey S, Loewen H et al. A systematic review of the effect of early interventions for psychosis on the usage of inpatient services. *Schizophr Bull* 2015;41:1379-86.
- Bird V, Premkumar P, Kendall T et al. Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2010;197:350-6.

49. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555-65.
50. Knapp M, Andrew A, McDaid D et al. Making the business case for effective interventions for people with schizophrenia and psychosis. London: London School of Economics and Political Science, 2014.
51. Park AL, McCrone P, Knapp M. Early intervention for first-episode psychosis: broadening the scope of economic estimates. *Early Interv Psychiatry* 2016;10:144-51.
52. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2019;215:388-94.
53. Behan C, Masterson S, Clarke M. Systematic review of the evidence for service models delivering early intervention in psychosis outside the standalone centre. *Early Interv Psychiatry* 2017;11:3-13.
54. Health Quality Ontario. Cognitive behavioural therapy for psychosis: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2018;18:1-141.
55. Henderson C, Knapp M, Yeeles K et al. Cost-effectiveness of financial incentives to promote adherence to depot antipsychotic medication: economic evaluation of a cluster-randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10:e0138816.
56. Knapp M, Patel A, Curran C et al. Supported employment: cost-effectiveness across six European sites. *World Psychiatry* 2013;12:60-8.
57. Bond GR, Drake RE, Becker DR. Generalizability of the individual placement and support (IPS) model of supported employment outside the US. *World Psychiatry* 2012;11:32-9.
58. Knapp M, McDaid D, Park AL. Recovery and economics. *Die Psychiatrie* 2015;12:162-6.
59. Nemeth B, Fasseeh A, Molnar A et al. A systematic review of health economic models and utility estimation methods in schizophrenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;18:267-75.
60. Wimo A, Ballard C, Brayne C et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *J Intern Med* 2014;275:304-16.
61. Peters JL, Anderson R, Hoyle M et al. Evolution of a cost-utility model of donepezil for Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29:147- 54.
62. Knapp M, King D, Romeo R et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32:1205-16.
63. Howard R, McShane R, Lindesay J et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO- AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 2015;14: 1171-81.
64. Banerjee S, Hellier J, Dewey M et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 2011;378:403-11.
65. Romeo R, Knapp M, Hellier J et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:121-8.
66. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar JL et al. Cost-benefit analysis of second-generation antipsychotics and placebo in a randomized trial of the treatment of psychosis and aggression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1259-68.
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
68. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A et al. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2006;188:574- 80.
69. D'Amico F, Rehill A, Knapp M et al. Maintenance cognitive stimulation therapy: an economic evaluation within a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:63-70.
70. Brown H, D'Amico F, Knapp M et al. A cost effectiveness analysis of maintenance cognitive stimulation therapy (MCST) for people with dementia: examining the influence of cognitive ability and living arrangements. *Aging Ment Health* 2019;23:602-7.
71. Department of Health and Social Care. Prime Minister's challenge on dementia 2020. London: Department of Health and Social Care, 2015.
72. Knapp M, King D, Romeo R et al. Cost effectiveness of a manual based coping strategy programme in promoting the mental health of family carers of people with dementia (the START (STrategies for RelaTives) study): a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6342.
73. Livingston G, Manela M, O'Keeffe A et al. Clinical effectiveness of the START (STrategies for RelaTives) psychological intervention for family carers and the effects on the cost of care for people with dementia: 6-year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* (in press).
74. Nichols LO, Chang C, Lummus A et al. The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:413-20.
75. Lykens K, Moayad N, Biswas S et al. Impact of a community based implementation of REACH II program for caregivers of Alzheimer's patients. *PLoS One* 2014;9:e89290.
76. Michalowsky B, Xie F, Eichler T et al. Cost-effectiveness of a collaborative dementia care management – Results of a cluster-randomized controlled trial. *Alzheimers Dement* 2019;15:1296-308.
77. Livingston G, Barber J, Marston L et al. Clinical and cost-effectiveness of the Managing Agitation and Raising Quality of Life (MARQUE) intervention for agitation in people with dementia in care homes: a single-blind, cluster-randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2019;6:293-304.
78. Romeo R, Zala D, Knapp M et al. Improving the quality of life of care home residents with dementia: cost-effectiveness of an optimized intervention for residents with clinically significant agitation in dementia. *Alzheimers Dement* 2019;15:282-91.
79. Ballard C, Corbett A, Orrell M et al. Impact of person-centred care training and person-centred activities on quality of life, agitation, and antipsychotic use in people with dementia living in nursing homes: a cluster-randomised controlled trial. *PLoS Med* 2018;15:e1002500.
80. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd ed. *Lancet* 2016;387:1672-85.
81. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
82. Thornicroft G, Mehta N, Clement S et al. Evidence for effective interventions to reduce mental-health-related stigma and discrimination. *Lancet* 2016;387:1123-32.
83. Simon G, Katon W, Lin E et al. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:344-51.
84. Snell T, Knapp M, Healey A et al. Economic impact of childhood psychiatric disorder on public sector services in Britain: estimates from national survey data. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:977-85.
85. Woo JM, Kim W, Hwang TY et al. Impact of depression on work productivity and its improvement after outpatient treatment with antidepressants. *Value Health* 2011;14:475-82.
86. Scott S, Knapp M, Henderson J et al. Financial cost of social exclusion: follow up study of antisocial children into adulthood. *BMJ* 2001;323:191.
87. Knapp M, McDaid D, Parsonage M. Mental health promotion and mental illness prevention: the economic case. London: London School of Economics and Political Science, 2011.
88. McDaid D, Park AL, Knapp M. Commissioning cost-effective services for promotion of mental health and wellbeing and prevention of mental illhealth. London: London School of Economics and Political Science, 2017.
89. Funk M, Drew N, Knapp M. Mental health, poverty and development. *J Public Ment Health* 2012;11:166-85.
90. Lund C, De Silva M, Plagerson S et al. Poverty and mental disorders: breaking the cycle in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378: 1502-14.
91. Naylor C, Parsonage M, McDaid D et al. Long-term conditions and mental health: the cost of co-morbidities. London: The King's Fund, 2012.
92. Patel V, Saxena S, Lund C et al. The Lancet commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553-98.
93. Kilbourne AM, Beck K, Spaeth-Rublee B et al. Measuring and improving the quality of mental health care: a global perspective. *World Psychiatry* 2018; 17:30-8.
94. Webber M, Treacy S, Carr S et al. The effectiveness of personal budgets for people with mental health problems: a systematic review. *J Ment Health* 2014;23:146-55.

DOI:10.1002/wps.20692

Дофамин и глутамат при шизофрении

Robert A. McCutcheon^{1,2,3}, John H. Krystal^{4,5,6}, Oliver D. Howes^{1,2,3}

¹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

²MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK

³South London and Maudsley Foundation NHS Trust, Maudsley Hospital, London, UK

⁴Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁵Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁶VA National Center for PTSD, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

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

McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020;19(1):15-33.

Резюме

Дофаминергическая и глутаматергическая системы играют различные роли в нейронном сигнализировании, однако обе системы считаются в значительной мере вовлеченными в патофизиологию шизофрении. В данной статье мы рассматриваем исследования, которые изучали вклад обеих систем в этиологию расстройства. Мы проанализируем свидетельства посмертных, доклинических фармакологических и *in vivo* нейровизуализационных исследований. Фармакологические и доклинические исследования задействуют обе системы, в то время как прижизненная визуализация дофаминергической системы стабильно свидетельствует о повышенном уровне синтеза и выделения дофамина в стриатуме при шизофрении. Визуализация глутаматергической системы и другие исследования дофаминергической системы произвели менее последовательные выводы, что может быть связано с методологическими ограничениями и гетерогенностью расстройства. Сходящиеся доказательства свидетельствуют о том, что генетические и средовые факторы риска шизофрении определяют нарушения глутаматного и дофаминавого функционирования. Однако хотя генетика может быть прямой причиной глутаматергической дисфункции, очень малое количество генетических факторов риска задействует дофаминергическую систему, позволяя предположить, что другие факторы являются преимущественной причиной нарушенного дофаминергического сигнализирования. Мы рассмотрим нейронные цепи, посредством которых две системы взаимодействуют, и то, как их нарушение может вызывать психотические симптомы. Мы также обсудим механизмы действия существующих методов лечения, и то, как новые исследования указали на возможности разработки новых подходов к фармакотерапии. В заключение, мы рассмотрим нерешенные вопросы в области, включая то, что остается неизвестным в вопросе глутаматергической и дофаминергической функции при шизофрении, и чего необходимо достигнуть для достижения прогресса в разработке новых методов лечения.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, дофамин, глутамат, антипсихотики, стриатум, NMDA-рецепторы, D₂-рецепторы, D₁-рецепторы, дорсолатеральная префронтальная область, кора головного мозга, ГАМК-интернейроны, амфетамин, кетамин, когнитивные симптомы.

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которое характеризуется позитивными симптомами, такими как бред и галлюцинации, негативными, включающими отсутствие мотивации и отстранение от общества, и когнитивными, такими как дефицит рабочей памяти и когнитивной гибкости¹. Расстройство несет за собой значительные затраты со стороны здравоохранения и ассоциировано со сниженной приблизительно на 15 лет ожидаемой продолжительностью жизни².

Антипсихотики были случайно открыты более пятидесяти лет назад, но потребовалось еще около десяти лет, чтобы продемонстрировать, что дофаминовый антагонизм является ключевым для их клинической эффективности³. Впоследствии были накоплены дальнейшие доказательства вовлеченности дофаминергической системы в патофизиологию шизофрении, и до сих пор все лицензированные лекарственные средства первой линии для шизофрении оперируют преимущественно посредством D₂ дофаминовых рецепторов⁴.

Однако, несмотря на ту центральную роль, которую дофамин играет в нашем понимании шизофрении, становится все более понятно, что дисфункции данной системы недостаточно для полного объяснения нескольких феноменов. В частности, дофаминовая блокада неэффективна при лечении негативных и когнитивных симптомов, а у значительной доли пациентов она не ведет также и к улучшению позитивных симптомов. В результате внимание сместилось на дополнительные нейробиохимические цели. Глутамат является ключевым возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Открытие того, что антагонисты определенных глутаматергических рецепторов, N-метил-D-аспар-

тат (NMDA) рецепторов, вызывают психотические симптомы, привело к большому количеству исследований, рассматривающих глутаматергическую систему в патофизиологии шизофрении.

В данной статье мы рассмотрим свидетельства относительно дофаминергического и глутаматергического функционирования при шизофрении. Мы изучим не прямые результаты доклинических, генетических и фармакологических исследований, свидетельства, полученные в посмертных исследованиях, а также результаты нейровизуализационных исследований, характеризующих функционирование живых пациентов. Мы обсудим, каким образом дисрегуляция данных систем может приводить к симптомам расстройства, и терапевтические возможности, ассоциированные с их фармакологической модуляцией. Затем мы обсудим, что может определять такую дисрегуляцию, а также взаимодействие между двумя системами, в заключение упомянув нерешенные вопросы в данном поле исследований.

ДОФАМИН

Изначально дофамин считался биологически неактивным промежуточным продуктом в пути синтеза между тирозином и норадреналином. Однако работа A. Carlsson и других продемонстрировала, что недостаток дофамина ингибирует движения, и что этот эффект может быть обращен вспять с помощью назначения предшественника дофамина L-DOPA. Это обозначило, что у молекулы была собственная важная биологическая роль⁵, а в дальнейшем были идентифицированы отдельные дофаминергические пути.

То, что дофаминергическая дисфункция может играть роль в развитии психотических симптомов, является одной из наиболее долго существующих гипотез относительно патофизиологии шизофрении. Ниже мы обсуждаем свидетельства дофаминергической дисфункции при шизофрении, то, как это может приводить к симптомам шизофрении, и механизмы того, как модулирующее дофамин лечение оказывает свой эффект.

Непрямые свидетельства дофаминергической дисфункции при шизофрении

Модели на животных

Модели шизофрении на грызунах полезны для исследования молекулярных механизмов, которые могут иметь патофизиологическую значимость, и для тестирования новых терапевтических вмешательств.

Одна хорошо описанная модель дофаминергической гиперактивности включает назначение повторных доз амфетамина. Было показано, что это индуцирует симптомы, похожие на таковые у пациентов с шизофренией, такие как сниженное преимпульсное ингибирование, стереотипное поведение и снижение когнитивной гибкости и внимания⁶. Учитывая, что амфетамин вызывает выброс дофамина, и что описанные выше эффекты могут быть нивелированы назначением антагонистов дофамина, это предоставляет не прямые доказательства роли дофамина в поведении, считающемся моделью психотических симптомов.

Другой пример заключается в том, что мыши, генетически модифицированные для повышенной экспрессии D₂ дофаминовых рецепторов в стриатуме, также демонстрируют широкий спектр шизофреноподобного поведения⁷. Сходным образом, трансгенная инсерция тирозингидроксилазы и гуанозинтрифосфат (ГТФ) циклогидразы 1 в черную субстанцию в раннем подростковом возрасте увеличивает возможности синтеза дофамина и была ассоциирована с фенотипами с шизофреноподобным поведением⁸.

Другие примеры не затрагивают дофаминовую систему напрямую, но все равно ассоциированы с дофаминергическими нарушениями. Модель метилазоксиметанол ацетата (ММА) включает индукцию нарушений нейронного развития в гиппокампе посредством назначения ММА беременным крысам, и ассоциирована с увеличенной частотой импульсации мезостриарных дофаминергических нейронов⁹. Модель средовых факторов риска, в которой крысы социально изолируются после отлучения от матери, также была ассоциирована с повышенным стриарным пресинаптическим дофаминергическим функционированием¹⁰.

В итоге, с использованием множества методов было показано, что индукция стриарного дофаминергического сигнализирования в животных моделях стабильно вызывает поведение, аналогичное таковому у пациентов с шизофренией.

Спинномозговая жидкость (СМЖ) и посмертные исследования

Исследования, изучающие уровни дофамина и его метаболитов – 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованилиновой кислоты (HVA), произвели неодинаковые результаты¹¹⁻¹³. Это может быть следствием того, что их уровни зависят в том числе от эффективности антипсихотического лечения. Исследования обнаружили, что уровни дофамина, HVA и DOPAC в СМЖ увеличены только у получающих антипсихотическое лечение^{13,14}, и что их уменьшение происходит после отмены антипсихотиков^{15,16}.

Некоторые¹⁷⁻¹⁹, но не все²⁰ исследования HVA обнаружили более высокие ее уровни в СМЖ и плазме пациентов в остром рецидиве по сравнению со стабильными пациента-

ми. Были сделаны предположения, что базовые уровни HVA могут быть предикторами последующего ответа на антипсихотики, что соответствует визуализационным исследованиям, приведенным ниже²¹.

Такой подход к исследованию дофаминергической системы утратил популярность с годами. Его значительная слабость заключается в том, что измерения проводятся на расстоянии от интересующих дофаминергических нейронов. Поскольку и гипо-, и гиперфункция дофаминергической системы могут сосуществовать у человека, необходима техника, позволяющая анатомически специфично понять природу и локализацию изменений.

Ранние посмертные исследования позволяли предположить, что стриарные уровни D₂-рецепторов могут быть повышены у лиц в психозе²², а метаанализ семи посмертных исследований заключил, что уровни рецепторов были повышены с большим размером эффекта²³. Однако не существует исследований пациентов, не принимавших антипсихотики, и большинство работ проводилось на пациентах, длительно принимавших лечение, что, как было показано, вызывает увеличение концентрации D₂-рецепторов^{24,25}.

В посмертных исследованиях также изучалась черная субстанция. В таких исследованиях результаты относительно дофаминергического функционирования непостоянны, некоторые из них показали увеличение уровня тирозингидроксилазы у пациентов²⁶, тогда как другие не обнаружили разницы^{27,28}. В других исследованиях была обнаружена аномальная морфология ядер нейронов черной субстанции²⁹, сниженная экспрессия генов переносчика дофамина (DAT) и везикулярного переносчика моноаминов (VMAT), а также увеличенная экспрессия моноаминоксидазы A²⁸.

Недавние совместные усилия по сбору больших посмертных выборок и применению более сложных методов анализа могут в ближайшем будущем улучшить наше понимание происходящего³⁰. Однако, несмотря на такие улучшения, недостатки посмертных исследований включают гетерогенное качество тканей, тот факт, что большинство образцов принадлежат пожилым пациентам с длительной историей применения антипсихотиков, ограниченную информацию о клиническом фенотипе и то, что смерть сама по себе приводит к широкому спектру нейробиологических изменений, которые могут смазать важные различия.

Исследования живых участников имеют больший потенциал, поскольку включают более молодых людей, не принимавших медикаменты участников, а также предоставляют возможность посмотреть на различия между пациентами в вопросе симптомов и их соотношения с фармакологическими манипуляциями.

Психофармакология агонистов и антагонистов дофамина

Открытие того, что хлорпромазин и резерпин эффективны в лечении шизофрении, произошло до обнаружения нейромедиаторной роли дофамина. Лишь в 1970-х клинические возможности антипсихотиков были неоспоримо связаны с блокадой D₂-рецепторов дофамина^{31,32}. Более того, селективные D₂-антагонисты имеют эффективность, эквивалентную таковой у лекарств с широким спектром активности³³, что доказывает, что D₂-антагонизма достаточно для антипсихотической эффективности.

Было также отмечено, что такие лекарства, как амфетамин, увеличивающие дофаминергическую нейротрансмиссию, могут вызывать психотические симптомы у здоровых людей и усиливать психотические симптомы у пациентов с шизофренией^{34,35}. Сходным образом лечение L-DOPA при болезни Паркинсона оказалось способным вызывать психотические симптомы у некоторых людей³⁶. Однако, хотя

амфетамин-индуцированный психоз характеризуется галлюцинациями, бредом, паранойей и дезорганизацией мышления, обычно он не ассоциирован с негативными и когнитивными симптомами, сходными с таковыми при шизофрении³⁷. Такая относительная специфичность в отношении позитивных психотических симптомов контрастирует с глутаматергической моделью шизофрении (см. ниже).

Итог не прямых открытий

Описанные выше исследования предоставляют доказательства того, что нарушенное функционирование дофаминергической системы вносит вклад в психотические симптомы (см. Таблицу 1). Однако данные методы неспособны определить мозговую локализацию этой дисфункции и по большей части не могут предоставить прямую связь с симптомами. Далее мы обсудим методы прижизненной визуализации дофаминергической системы, у которой есть потенциал обойти эти ограничения.

Визуализация дофамина *in vivo*

И магнитно-резонансная томография (МРТ), и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) использовались для характеристики дофаминергической системы *in vivo* (Таблица 2). ПЭТ предоставляет нам молекулярную специфичность относительно дофаминергической системы, однако у нее более низкое временное и пространственное разрешение по сравнению с МРТ.

МРТ

Хотя у МРТ нет способности прямо визуализировать дофаминергическую систему, недавние работы по нейромеланину позволяют ожидать измерения данной системы *in vivo*. Нейромеланин синтезируется путем железозависимого окисления цитозольного дофамина и накапливается в дофаминергических нейронах черной субстанции. Было показано, что МРТ-сигнал нейромеланина ассоциирован с группами дофаминергических нейронов, выделением дофамина в стриатуме и выраженностью психоза при шизофрении⁴⁹.

Функциональное МРТ (фМРТ) также использовалось в попытках изучить функционирование дофаминергической системы. Основанную на заданиях фМРТ адаптировали для

измерения стриарного ответа на вознаграждение, что связано с дофаминергическим функционированием, однако точные их взаимосвязи сложны⁵⁰. Существуют четкие доказательства сниженной вентральной стриарной активации в ответ на вознаграждение при шизофрении⁵¹. Мы рассмотрим, как это сочетается с гипотезой гиперактивной дофаминергической системы в разделе о психотических симптомах ниже.

ПЭТ: рецепторы дофамина

Для исследования рецепторов дофамина применялось большое количество радиолигандов. Большинство исследований использовало лиганды, специфичные для рецепторов D₂-типа (в т. ч. D₂, D₃ и D₄), однако в некоторых исследованиях рассматривались также рецепторы D₁-типа (D₁ и D₅).

Стриатум

Предполагалось, что причиной повышенной дофаминергической нейротрансмиссии при шизофрении является увеличение количества стриарных постсинаптических рецепторов типа D₂. Однако метаанализ исследований с использованием ПЭТ показал лишь небольшое увеличение концентрации рецепторов при шизофрении, а в анализах, ограничивающихся пациентами, не принимающими лечения, не было отмечено значимой разницы между пациентами и контрольной группой⁵². В сочетании с данными о том, что антипсихотическое лечение приводит к увеличению количества D₂-рецепторов^{24,25}, можно предположить, что любые отличия между пациентами и контролем здесь могут быть объяснены изменениями из-за лечения.

У приведенного выше утверждения, тем не менее, есть слабые стороны. Во-первых, большинство исследований неспособно измерить абсолютную плотность рецепторов, поскольку часть рецепторов будет занята эндогенным дофамином. Если шизофрения связана с увеличением уровня синаптического дофамина, это может маскировать совместное увеличение плотности рецепторов. И действительно, в одном исследовании, где перед ПЭТ-сканированием был снижен уровень дофамина, было показано значительное увеличение доступности дофаминовых рецепторов у пациентов, однако такое увеличение не было значимым в другом исследовании, использовавшем тот же подход^{53,54}.

Таблица 1. Итог не прямых свидетельств дисфункции систем дофамина и глутамата при шизофрении

	Дофамин	Глутамат
Модели на животных	Назначение амфетамина, стриарная D ₂ -гиперэкспрессия, трансгенетическое увеличение возможности синтеза дофамина ассоциированы с шизофреноподобным поведением. Модели нейроонтогенетических и социальных факторов риска ассоциированы с повышенным стриарным дофаминовым функционированием	Назначение антагонистов NMDA вызывает широкий спектр шизофреноподобного поведения. Генетические модели с повреждением NMDA сигнализирования (путем снижения уровня D-серина, инактивации D-аминоксидазы или снижения уровня дисбиндина) демонстрируют поведенческие и нейробиологические изменения, сходные с таковыми, наблюдаемыми при шизофрении
Спинномозговая жидкость (СМЖ)	Результаты исследований DOPAC и HVA периферически и в СМЖ были неодинаковы	Исследования уровней глутамата различаются, но уровень кинуреновой кислоты (антагониста NMDA) постоянно повышен
Посмертные исследования	Наблюдалась повышенная плотность D ₂ -рецепторов, но это может быть причиной медикаментозного лечения	У глутаматергических нейронов сниженная ветвистость дендритов, плотность шипиков и экспрессия синаптофизина. Уровни переносчика глутамата EAAT2 и его мРНК были снижены в лобной и височной областях. Есть некоторые свидетельства того, что экспрессия глутаминазы увеличена у пациентов, а также что имеют место аномалии GRIN1
Фармакологические исследования	Клинический потенциал антипсихотиков сильно связан с их аффинностью к D ₂ -рецепторам. Амфетамины могут вызывать позитивные симптомы в контрольной группе и ухудшать их у пациентов	NMDA антагонисты вызывают позитивные, негативные и когнитивные симптомы в контрольной группе. Лица, длительно употребляющие кетамин, демонстрируют подпороговые психотические симптомы
NMDA – N-метил-D-аспаргат, DOPAC – 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота, HVA – гомованильная, EAAT – переносчик возбуждающих аминокислот.		

Таблица 2. Итог визуализационных исследований систем дофамина и глутамата при шизофрении			
		Стриарные регионы	Внестриарные регионы
Дофамин	Рецепторы дофамина	D ₁ Мало исследований, нет постоянных результатов	Исследования с использованием [³ H] SCH 23390 показали сниженное связывание с рецепторами у пациентов, а с использованием [¹¹ C] NNC 112 показали увеличение концентрации рецепторов у пациентов
		D ₂ Нет разницы между пациентами и контролем в группах без лечения. Вариабельность у пациентов увеличена	В целом плохое соотношение «сигнал–шум». Нет стабильных отличий между пациентами и контролем
	Пресинаптическая дофаминовая функция	Постоянно повышенный риск у пролеченных и не принимавших антипсихотики пациентов (g=0,7). Разница между пациентами и контролем наибольшая в дорсальном стриатуме	Два исследования обнаружили повышенную способность синтеза дофамина в черной субстанции (хотя этого не наблюдалось в другом). В одном исследовании с нагрузкой амфетамином был показан сниженный выброс в префронтальной коре у пациентов. Физиологические нагрузки приводили к менее ясным результатам. Находки нагрузочных исследований в черной субстанции различаются
	Транспорт дофамина	DAT Нет разницы между пациентами и контролем в среднем связывании, но у пациентов увеличена вариабельность	Мало исследований. Некоторые предполагают, что уровень в таламусе может быть повышен
		VMAT Нет разницы между пациентами и контролем в среднем связывании, но у пациентов увеличена вариабельность	Два исследования обнаружили повышенный уровень в вентральном стволе мозга у пациентов
Глутамат	Базальные ганглии	Уровень Glx и глутамата повышен у пациентов (g=0,6)	
	Таламус	Уровень глутамата повышен у пациентов (g=0,6)	
	Медиальная височная доля	Уровень Glx повышен у пациентов (g=0,3)	
DAT – переносчик дофамина, VMAT – везикулярный переносчик моноаминов, Glx – глутамат+глутамин			

Во-вторых, большинство лигандов более селективны в отношении D₂-рецепторов по сравнению с D₃ и D₄. Исследования, в которых использовался бутирофенон (имеющий аффинность также к D₄-рецепторам в дополнение к D₂ и D₃), обычно показывали повышенную плотность рецепторов по сравнению с исследованиями, в которых использовался лиганд без аффинности к D₄-рецепторам⁵². В дополнение к потенциальным различиям в соотношении подтипов рецепторов D_{2/3/4}, D₂-рецепторы существуют в состояниях с низкой и высокой аффинностью, и некоторые данные предполагают, что шизофрения связана с увеличением доли рецепторов с высокой аффинностью^{55–58}.

Более того, после интернализации рецептора некоторые лиганды остаются связанными с ним, а некоторые диссоциируют. Следовательно, если в одной из групп будет повышена интернализация рецепторов, это будет отмечено как сниженное связывание с рецепторами при использовании лигандов, диссоциирующих при интернализации, по сравнению с теми, которые остаются связанными^{59,60}.

В заключение недавно было показано, что *вариабельность* стриарных D₂-рецепторов выше у пациентов по сравнению с контролем⁶¹, предполагая, что разница в плотности D₂-рецепторов может существовать, но лишь в подгруппе пациентов, однако остается неясным, отражает ли это первичную патологию или эффект предварительного лечения антипсихотиками.

Рецепторы D₁-типа нечасто исследовались в стриатуме, а предпринятые исследования не показали значимых различий между пациентами и контролем^{52,62}.

Экстрастриарные регионы

Измерение дофаминовых рецепторов в экстрастриарных регионах осложняется более низкими плотностями рецепторов, что означает, что соотношение «сигнал–шум» гораздо ниже, чем в стриатуме. Исследования доступности

D_{2/3}-рецепторов в таламусе, височной коре и черной субстанции не показывали стабильных различий между пациентами и контролем⁶³. Другие кортикальные регионы не часто исследовались и не показали постоянных изменений⁶³.

D₁-рецепторы более часто исследовались в коре, чем в стриатуме. Два исследования с использованием [¹¹C] NNC 112 показали их увеличение у пациентов^{64,65}, а одно – снижение⁶⁶. Четыре исследования с использованием [³H] SCH 23390 показали снижение количества рецепторов^{62,66–68}, в то время как два других не показали значимых различий^{69,70}. Интерпретация этих исследований еще осложняется тем, что снижение уровня дофамина парадоксально снижает связывание [³H] SCH 23390, но не имеет никакого эффекта на связывание [¹¹C] NNC 112. Более того, лечение антипсихотиками снижает экспрессию D₁-рецепторов, а оба из упомянутых выше лигандов имеют аффинность к 5-HT_{2A} рецепторам^{71–73}.

ПЭТ: механизмы транспорта дофамина

DAT участвует в обратном захвате дофамина из синаптической щели, и в исследованиях его концентрацию часто интерпретируют как меру плотности дофаминовых нейронов. Исследования, изучающие плотность DAT в стриатуме, не показали значимой разницы между пациентами и контролем⁵², однако, как и в случае с рецепторами, вариабельность была повышена при шизофрении, предполагая, что отличия могут присутствовать в подгруппе пациентов⁶¹. Более недавнее исследование показало увеличенный стриарный уровень DAT у пациентов, но это было обнаружено у пациентов с хроническим течением болезни и длительным применением антипсихотиков⁷⁴.

Было проведено значительно меньше исследований об экстрастриарных регионах, однако те, которые были предприняты, свидетельствуют в пользу увеличенных уровней DAT у пациентов в таламусе^{74,75}.

VMAT2 транспортирует внутриклеточные моноамины в синаптические пузырьки. Два исследования ПЭТ показали, что его уровень был повышен в вентральном стволе мозга у пациентов с шизофренией, но не обнаружили разницы между пациентами и контролем в стриатуме или таламусе^{76,77}. Это контрастирует с посмертными исследованиями, рассмотренными выше²⁸, но соответствует исследованию, показавшему увеличенную плотность VMAT2 в тромбоцитах пациентов с шизофренией⁷⁸.

ПЭТ: пресинаптическая дофаминергическая функция

Существует множество методов для измерения пресинаптического дофаминергического функционирования.

В нескольких исследованиях изучалась возможность выброса дофамина посредством изучения реакции дофаминовой системы на острую нагрузку, фармакологическую, такую как амфетамин, или психологическую, такую как вознаграждение или стрессовое задание⁷⁹. В исследованиях на животных было показано, что сравнение связывания лиганда при выполнении задания и его связывания в спокойном состоянии позволяет предположить количество дофамина, выделенного для выполнения задания⁸⁰.

Альтернативно, можно определить количество выделяемого в спокойном состоянии дофамина посредством сравнения результата сканирования в спокойном состоянии и скана, полученного после назначения снижающего уровень дофамина агента, такого как альфа-метилпаратирозин.

В заключение радиомеченная L-DOPA может быть использована для измерения возможностей синтеза дофамина. Радиомеченная L-DOPA поглощается дофаминергическими нейронами, где она конвертируется в декарбоксилазой ароматических L-аминокислот в дофамин, который затем запасается в везикулах в нейронном окончании⁸¹. Уровень поглощения отражает возможности синтеза дофамина.

Стриатум

Исследования стабильно демонстрировали повышенное пресинаптическое дофаминергическое функционирование при шизофрении, где g Хеджеса=0,7 (g Хеджеса является мерой размера эффекта, ее величины до 0,2 обычно считаются малыми, до 0,5 – средними, до 0,8 – большими⁸²). Нагрузочные исследования показывают большие размеры эффекта ($g=1,0$) по сравнению с измеряющими возможностями синтеза дофамина ($g=0,5$)⁸³. Гипердофаминергическое состояние, характерное для шизофрении, наиболее характерно для дорзального стриатума⁸³.

Дальнейшие свидетельства патофизиологической значимости исходят из исследований, показывающих прямую связь между возможностями синтеза дофамина и выраженностью позитивных психотических симптомов⁸⁴⁻⁸⁶. Связь с другими доменами симптомов менее четкая: существуют сообщения об обратной связи с депрессивными симптомами⁸⁷ и меньшей возможностью синтеза, связанной с худшим когнитивным состоянием⁸⁸.

Экстрастриарные регионы

Вне стриатума, возможности дофаминового синтеза могут быть достоверно измерены, используя современные техники, лишь в небольшом количестве мозговых регионов, таких как черная субстанция и миндалина⁸⁹. Два исследования показали увеличенные возможности синтеза дофамина в черной субстанции^{90,91}, хотя другое исследование этого не подтвердило⁹². Другое исследование также показало увеличенное обезвреживание дофамина в миндалине⁹¹.

Несмотря на то, что кортикальные дофаминергические рецепторы по большей части принадлежат к D₁-типу, ли-

ганды к ним тяжело диссоциируют, и по этой причине не подходят для конкурентных исследований. Кортикальные D₂-рецепторы существуют, но исследования осложняются их редкостью⁹³. Более того, хотя нагрузочные исследования показали свою валидность в стриатуме, результаты кортикальных исследований сложнее интерпретировать, и конкурентное связывание не всегда имеет место⁹⁴.

Одно исследование с использованием амфетаминовой нагрузки в комбинации с высокоаффинным лигандом FLB-457 обнаружило сниженное выделение дофамина в префронтальной коре у пациентов с шизофренией⁹⁵. Два других недавних исследования с FLB-457 использовали психологические нагрузки. Одно из них использовало психологический стрессор, который не вызвал смещения кортикальной метки у пациентов или контроля⁹⁶. Другое использовало когнитивный тест исполнительских функций, и оно показало меньшее смещение метки у пациентов, однако интерпретация была затруднена тем фактом, что, опять же, задание не вызывало постоянного выброса дофамина⁹⁷. Исследование с использованием ¹⁸F-фаллипирида не обнаружило различий между пациентами и контролем в вопросе стресс-индуцированного кортикального выброса дофамина⁹⁸.

Два исследования изучали выброс дофамина в черной субстанции. Одно использовало стрессовую нагрузку и обнаружило повышенный выброс у пациентов⁹⁹; другое использовало амфетаминовую нагрузку и обнаружило незначимое снижение⁹⁵.

Итог исследований ПЭТ

Описанные выше исследования предоставляют достоверные свидетельства стриарного пресинаптического гипердофаминергического состояния при шизофрении (см. Таблицу 2), и несколько разнящиеся свидетельства измененных уровней D_{2/3}-рецепторов. Остается неизвестным, существуют ли аномалии в других типах дофаминергических рецепторов или в кортикальном дофаминергическом функционировании.

Последствия дофаминергической дисфункции

Ошибки предсказания, релевантность стимулов и позитивные симптомы

После того, как роль дофамина в движениях была установлена, доклинические исследования предположили, что он также играет роль в сигнализировании вознаграждения¹¹⁴. Дальнейшие работы показали, что сигнализирование точнее описывается разницей между ожидаемым и получаемым вознаграждением – ошибке предсказания вознаграждения¹¹⁵. Еще более недавно было продемонстрировано, что это сигнализирование связано не исключительно с предсказанием вознаграждения, но может происходить в ответ на большое количество актуальных стимулов¹¹⁶⁻¹²⁰, и что в дорзальных областях стриатума дофаминовое сигнализирование более прочно связано со стимулами, относящимися к угрозе^{118,119}.

Существует несколько теорий, объясняющих, каким образом нарушение нормального дофаминового функционирования может лежать в основе таких психотических симптомов, как бред и галлюцинации¹²¹⁻¹²³. Нарушенный сигнал от дофаминергического нейрона будет сообщать, что несущественные стимулы являются актуальными, таким образом наполняя восприятие и мышление ненормально большим количеством высокорелевантных стимулов, что в свою очередь ведет к неподходящим ассоциациям и причинно-следственным связям¹²⁴. Также существуют механизмы, посредством которых некоординированное дофаминовое сигнализирование может способствовать не только бредовым идеям, но и чрезвычайно ригидным формам бреда^{123,125}.

Недавние работы предприняли попытку более точно идентифицировать механизмы, посредством которых дофаминергическая дисфункция может порождать симптомы. Опыт восприятия стимула зависит не только от сенсорных импульсов, им вызванных, но и от предшествующих ожиданий относительно вероятности воспринимаемого. Слуховые галлюцинации образуются от преобладания предшествующих ожиданий над сенсорными ощущениями¹²⁶, и такое приращение большего веса ожиданиям было ассоциировано с большим уровнем амфетамин-индуцированного выброса дофамина в стриатуме¹²⁷.

Относительно понимания развития бреда, в комбинированном ПЭТ и МРТ эксперименте было показано, что выброс дофамина связан с нейронным сигнализированием при обновлении убеждений, а не просто при неожиданных сенсорных стимулах¹²⁸. Это предполагает, что нарушенное дофаминовое сигнализирование может привести к принятию неактуальных стимулов за значимые, и клинически это подтверждается тем, что участники, демонстрировавшие более нарушенное обновление убеждений, показывали более выраженную субклиническую паранойальность¹²⁸.

В дополнение к мезостриарному дофаминергическому сигнализированию, в обработке релевантности стимулов участвует также несколько корковых регионов^{129,130}. Такая сеть включает переднюю поясную кору и билатеральный островок, а дисфункция этих областей считается ключевым моментом патофизиологии шизофрении¹³¹. Данная сеть играет важную роль в переключении между состояниями мозга, например, между отдыхом и состояниями, ассоциированными с выполнением когнитивно тяжелых заданий¹³². Также важно, что дофамин играет роль в динамической реорганизации мозговых состояний^{133,134}. Недавние работы продемонстрировали, что мезостриарное дофаминовое сигнализирование и связи сети релевантности тесно взаимосвязаны¹³⁵, однако неизвестно, нарушается ли это взаимодействие при шизофрении.

Вознаграждение, мотивация и негативные симптомы

Вознаграждение и наказание являются фундаментальными двигателями поведения, и модели подкрепления обучения формализовали связь между вознаграждением, состоянием и поведением. Ошибки предсказания позволяют учесть значимость состояний и действий, и являются ключевым сигналом во многих моделях подкрепления обучения. Учитывая центральную роль дофамина и в кодировании ошибок предсказания, и в кортикальной репрезентации состояний окружающей среды, некоторые исследования использовали такую концепцию для изучения поведенческих последствий нарушенного дофаминергического сигнализирования¹³⁶.

Кортикальные D₁-рецепторы играют центральную роль в формировании точной нейронной репрезентации состояний окружающей среды, позволяя точно ингибировать нейронную активность¹³⁷. Сниженное кортикальное дофаминовое сигнализирование подразумевает, что стимулы, ассоциированные с вознаграждением, не могут быть правильно закодированы, что эффективно предотвращает их способность руководить поведением¹³⁷. Более того, сниженное кортикальное дофаминовое сигнализирование может означать, что связанные с вознаграждением репрезентации недолговечны, из чего следует, что даже если они корректно отображаются, их мотивационные свойства имеют более короткое влияние¹³⁷.

Дофаминергические нейроны возбуждаются в ответ на стимулы, ранее ассоциированные с вознаграждением, и продвигают поведение в отношении действий, ранее с ним связанных¹³⁸. Стриарное гипердофаминергическое состояние может означать, что связанные с вознаграждением стимулы

утратили мотивационное значение, поскольку нарушенный базовый уровень дофаминергического сигнализирования снижает соотношение «сигнал–шум» адаптивного фазового сигнализирования¹³⁹. Данный механизм также может снизить мотивационные свойства награды, таким образом снижая ее влияние на последующее поведение и создавая негативные симптомы, такие как ангедония и амотивация^{140–142}. Это сниженное соотношение «сигнал–шум» может отвечать за сниженную стриарную активацию в ответ на награду, что наблюдается на фМРТ у пациентов с шизофренией⁵¹.

Кортикальный дофамин и когнитивные симптомы

Когнитивные симптомы шизофрении включают нарушение рабочей памяти, исполнительских функций и обработки информации. Они проявляются перед основным психозом и отвечают за значительную долю смертности, ассоциированной с расстройством^{143–145}.

Дорсолатеральная префронтальная кора играет центральную роль во многих когнитивных процессах, и как функциональная, так и структурная патология данной области связана с нарушениями, наблюдаемыми при шизофрении¹⁴⁶. Однако еще неизвестны молекулярные изменения, лежащие в основе когнитивных симптомов. Учитывая важность D₁-сигнализирования для мышления¹⁴⁷, долгое время предполагалось, что сниженное кортикальное дофаминергическое сигнализирование играет роль в возникновении когнитивных симптомов шизофрении. Как обсуждалось выше, свидетельства относительно D₁-рецепторов при шизофрении неокончательные, и было проведено только одно исследование, показавшее сниженный выброс дофамина в коре⁹⁵.

Основываясь на доклинической работе, использующей модель стриарной гиперэкспрессии D₂-рецепторов, также было выдвинуто предположение, что излишнее стриарное дофаминергическое сигнализирование может приводить к снижению кортикального уровня дофамина и связанным с этим когнитивным симптомам⁷. Таким образом, похоже, что и сниженное, и излишнее дофаминергическое сигнализирование может оказывать негативный эффект на когниции, что может объяснить тот факт, что почти не было достигнуто успеха в разработке модулирующих дофамин методов лечения когнитивных симптомов шизофрении^{4,145}.

ГЛУТАМАТ

Как было описано выше, существует множество доказательств участия дофаминергической системы в патогенезе шизофрении. Однако это может происходить вследствие других патофизиологических процессов. Более того, шизофрения – гетерогенное расстройство, и дофаминергическая дисфункция может не играть значимой роли у некоторых пациентов, а у некоторых она может являться одним из нескольких патологических механизмов.

Накопилось немало свидетельств участия глутаматергической системы в патогенезе шизофрении. Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе, и, в противоположность анатомически локализованным телам дофаминергических нейронов, глутаматергические нейроны широко распространены во всем мозге.

Глутаматергические рецепторы широко варьируют в своих типах, их можно классифицировать на ионотропные и метаботропные. Ионотропные включают NMDA и не-NMDA рецепторы – каинат и альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA). NMDA и не-NMDA в норме находятся на одних и тех же нейронах и действуют совместно таким образом, что рецепторы NMDA обладают более медленной кинетикой и усиливают деполяризацию, вызванную не-NMDA рецепторами.

После открытия психотомиметических эффектов NMDA антагонистов, на этих рецепторах было сосредоточено основное внимание при изучении глутаматергической дисфункции при шизофрении. Ниже мы рассмотрим свидетельства, связывающие шизофрению с глутаматергическими аномалиями, предположим, как эти аномалии могут приводить к симптомам, и рассмотрим потенциал препаратов, модулирующих выброс глутамата.

Непрямые свидетельства глутаматергической дисфункции при шизофрении

Модели на животных

Назначение антагонистов NMDA нечеловекообразным приматам и грызунам индуцировало спектр шизофреноподобного поведения, такого как сенсомоторное нарушение походки, двигательное возбуждение, ненормальные повторяющиеся движения, когнитивные и социальные нарушения³⁸. NMDA антагонизм также приводил к гиппокампальному гиперметаболизму, сходному с наблюдаемым при шизофрении^{148,149}.

Генетическая модель на животных со сниженным уровнем ко-агониста NMDA D-серина была ассоциирована с нейробиологическими изменениями, сходными с таковыми, наблюдаемыми при шизофрении, такими как сниженная плотность дендритных шипиков и сниженный объем гиппокампа³⁹. Некоторые другие модели на животных, такие как модель с инактивацией D-аминоксидазы⁴⁰ и снижением концентрации синаптического белка дисбиндина⁴¹, также показали гипофункцию NMDA рецепторов, сопровождающуюся поведенческими и нейробиологическими изменениями, аналогичными таковым при шизофрении.

СМЖ и посмертные исследования

Посмертные исследования и исследования СМЖ показали сниженный уровень глутамата у пациентов, но эти находки не удалось повторить^{42,43}. Однако уровень кинуреновой кислоты, NMDA антагониста в СМЖ и мозговой ткани, постоянно оказывался повышенным, чего не наблюдалось в плазме⁴⁴.

Посмертные исследования структурных альтераций глутаматергических нейронов часто показывали сниженную ветвистость дендритов, плотность шипиков и экспрессию синаптофизина в лобных и височных регионах⁴⁵.

Экспрессия мРНК специфических глутаматных рецепторов и их субъединиц также исследовалась в нескольких регионах мозга. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях была обнаружена сниженная экспрессия субъединиц NMDA рецепторов, таких как GRIN1, GRIN2A и GRIN2C, эта находка не была повторена в других мозговых регионах⁴⁵, хотя, когда регионы исследовались отдельно, были свидетельства сниженной экспрессии GRIN1 в гиппокампе⁴⁵. Недавнее исследование, изучающее образцы от более чем 500 людей с шизофренией, обнаружило повышенный пропуск экзонов GRIN1, что повлияло на внеклеточный сайт связывания лиганда³⁰. Меньшее количество исследований рассматривало экспрессию белка этих субъединиц, и их результаты разнятся⁴⁵.

Также существует небольшое количество исследований, изучающих ферменты, участвующие в метаболизме глутамата. Переносчики возбуждающих аминокислот (EAAT) убирают глутамат из синаптической щели. После обратного захвата его из синапса, глутаминсинтетаза превращает глутамат в глутамин. Когда глутамин доставляется в нейрон, он превращается назад в глутамат глутаминазой. Существуют предварительные свидетельства того, что и уровень мРНК, и уровень белка EAAT2, переносчика, ответ-

ственного за большинство захвата глутамата, снижены в лобных и височных зонах у пациентов с шизофренией, в то время как уровень мРНК и ферментной активности глутаминазы были повышены в двух исследованиях, рассматривавших, соответственно, таламус и дорсолатеральную префронтальную кору⁴⁵.

Несмотря на то, что остаются недостатки посмертных исследований, описанных выше, некоторые из описанных здесь результатов соответствуют нарушению функционированию NMDA рецепторов. В дополнение к прямой патологии, предполагаемой исследованиями GRIN1, сниженная экспрессия EAAT2 и увеличенная экспрессия глутаминазы могут быть обоснованы как компенсаторные ответы в попытке увеличить синаптические уровни глутамата.

Психофармакология NMDA антагонистов

Назначение антагонистов NMDA рецепторов, таких как фенциклидин и кетамин, здоровым людям стабильно индуцирует манифестации, похожие на позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении⁴⁶. Было продемонстрировано, что блокада NMDA рецепторов этими веществами и необходима, и достаточна для их психотомиметических эффектов¹⁵⁰.

Также было показано, что эти препараты увеличивают проявления столь же широкого спектра симптомов у пациентов с шизофренией, в противоположность амфетаминам, которые ухудшают в основном позитивные симптомы¹⁵¹. Более того, было показано, что анти-NMDA рецепторный энцефалит может быть ассоциирован с психиатрическими репрезентациями, похожими на шизофрению у некоторых пациентов¹⁵². Следовательно, NMDA антагонизм можно называть основной фармакологической моделью шизофрении, по сравнению с амфетаминами, учитывая его способность более достоверно вызывать негативные симптомы вкупе с позитивными^{153,154}.

Болusное назначение антагонистов NMDA обычно встречается в экспериментальных условиях, поскольку длительное назначение здоровым индивидам не может быть предпринято по этическим соображениям. Однако длительные потребители кетамина демонстрируют подпороговые психотические симптомы в позитивном, негативном и когнитивном доменах^{47,48}, а подгруппа таких длительных потребителей развивает персистирующий психоз, более близкий к шизофрении, чем вызванный однократным применением кетамина¹⁵⁵.

Визуализация глутамата *in vivo*

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-MRS) – наиболее часто используемая техника для исследования системы глутамата *in vivo*. Она не требует использования ионизирующего излучения и значительно дешевле ПЭТ.

Однако ¹H-MRS имеет несколько недостатков, включая тот факт, что она неспособна отличить внутри внеклеточные компартменты¹⁵⁶. Глутамат действует не только как нейромедиатор, он также участвует в синтезе белка и метаболизме азота, и является предшественником ГАМК¹⁵⁷. Это означает, что невозможно заключить, являются ли различия между пациентами и контрольной группой связанными с синаптической концентрацией глутамата или с изменениями в других его функциях. Даже если предположить, что отмечаемые аномалии связаны с синаптической нейротрансмиссией, невозможно определить, вторична ли она относительно разницы синаптических концентраций, в противоположность пресинаптической дисфункции, или с измененным обратным захватом глутамата.

При большей силе поля возможно различить глутамат и его метаболит глутамин, но при более низкой силе концентрации обоих, часто сокращаемых как Glx, — это все, что можно точно измерить. Глутамин синтезируется из глутамата после его захвата из синаптической щели астроцитами, и уровни глутамин считаются маркером глутаматергической нейротрансмиссии. Однако, как и с глутаматом, глутамин участвует во множестве клеточных процессов, что усложняет интерпретацию¹⁵⁸.

Было проведено лишь 50 исследований глутаматергической системы с ¹H-MRS при шизофрении. Объединение их результатов затрудняется методологическими отличиями, особенно использованными визуализационными последовательностями, исследуемыми мозговыми регионами и когортами пациентов, принимающих участие. Невзирая на эти сложности, метаанализ этих исследований обнаружил несколько довольно постоянных результатов¹⁵⁹. Существуют доказательства того, что уровни Glx ($g=0,4$) и глутамата ($g=0,6$) повышены в базальных ядрах, концентрация глутамин увеличена в таламусе ($g=0,6$), и уровень Glx повышен в медиальной височной доле ($g=0,3$) у пациентов с шизофренией (Таблица 2).

Несмотря на то, что эти размеры эффекта сравнимы с теми, которые наблюдаются при изучении пресинаптической дофаминергической функции, они являются отражением значительно меньшего количества исследований. В случае глутамата в базальных ядрах и глутамин в таламусе, было проведено только три исследования, и, следовательно, эти результаты стоит рассматривать как предварительные. Повышенные уровни Glx, наблюдаемые в медиальной височной доле, отражают 18 исследований (13 при шизофрении и 5 у лиц с высоким риском развития психоза).

Если использовать их для отражения синаптических уровней глутамата, результаты относительно височной доли соответствуют результатам посмертных исследований, описанных выше, и исследования ПЭТ, описанного ниже, что предполагает, что дисфункция рецепторов сопровождается компенсаторными изменениями, повышающими уровень глутамата в синапсе. Это также соответствует исследованиям, обнаружившим гиппокампальную гиперактивность при психозе, что потенциально происходит из-за дисфункции NMDA рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах^{9,148,149}.

В недавние годы было проведено несколько исследований с использованием более высоких сил магнитного поля вплоть до 7 Тесла. Большая сила поля ведет к большей чувствительности, способствуя лучшему различению пиков глутамата и глутамин, что позволяет проводить более точные подсчеты. Два исследования пациентов с первым психотическим эпизодом показали сниженную концентрацию глутамата в передней поясной коре^{160,161}, в то время как другие обнаружили это только в подгруппе пациентов с преимущественно негативными симптомами¹⁶². В нескольких других работах различий обнаружено не было^{163–166}. В целом это предполагает, что даже при большой силе поля групповые различия непостоянны.

Другое недавнее дополнение — функциональная магнитно-резонансная спектроскопия. Она предполагает получение нескольких измерений во время выполнения задания или действия другого стимула для исследования динамических изменений в концентрации метаболитов. Изменения в параметрах ¹H-MRS во время действия стимула предположительно происходят от смены компартментов, поскольку внеклеточный глутамат может производить больший сигнал. Это происходит из-за того, что внутри пресинаптических пузырьков движение метаболитов ограничено, и от этого они могут обладать более высокой скоростью T2 релаксации¹⁶⁷.

Исследование с использованием теплового болевого стрессора обнаружило сниженный глутаматергический от-

вет в передней поясной коре у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем¹⁶⁸, однако интерпретация этого осложняется тем, что базальный уровень глутамата у пациентов выше. Схожий паттерн был отмечен в исследовании с использованием когнитивного задания, в котором у пациентов был снижен глутаматергический ответ в передней поясной коре по сравнению с контролем¹⁶⁶.

Другие техники нейровизуализации

Учитывая ограничения ¹H-MRS в определении точной природы глутаматергических нарушений, было предпринято несколько попыток разработки радиолигандов, способных напрямую измерять содержание глутаматергических рецепторов.

В одном из исследований было обнаружено сниженное связывание в левом гиппокампе у пациентов с шизофренией, но последующих исследований предпринято не было, частично по причине сомнений в достаточной специфичности метки. Недавнее исследование с использованием метки для метаболитных рецепторов глутамата 5 типа не обнаружило разницы между пациентами и контролем¹⁶⁹. Новые метки находятся в разработке, однако отсутствие специфичности остается проблемой при изучении глутаматергических рецепторов¹⁷⁰.

Другая неинвазивная техника визуализации — ¹³C-MRS. По сравнению с ¹H-MRS он менее чувствителен, но при сочетании с ¹³C-меченой инфузией он обладает потенциалом превзойти некоторые из ограничений, связанных с ¹H-MRS, в частности те, которые связаны с характеристиками глутамат-глутаминового цикла¹⁷¹. Данная техника применяется для иллюстрации того, что большинство энергопродукции в мозге поддерживает глутаматную активность, и, хотя при шизофрении исследований еще не проводилось, недавно было показано, что у человека кетамин усиливает работу глутамат-глутаминового цикла^{172,173}.

Другая новая техника для измерения глутамата *in vivo* — трансфер насыщения химического обмена глутамата (GluCEST). В дополнение к повышенной чувствительности, она позволяет визуализировать весь мозг без необходимости уточнять конкретный воксель¹⁷⁴. До сих пор она применялась только в одной работе, в которой сообщалось о сниженном уровне глутамата у пациентов с шизофренией и с высоким риском развития психоза по сравнению с контролем¹⁷⁵.

Глутамат в психотическом спектре

Как и в случае с визуализацией дофаминергической системы, были предприняты попытки характеризовать глутаматергическую функцию у пациентов с клиническим и генетическим высоким риском первого психоза. Сходным образом, хотя метаанализы и предполагали, что увеличенное содержание Glx может иметь место в префронтальной коре лиц с высоким риском психоза¹⁶⁵, недавние исследования высказывались на этот счет негативно^{176–178}, и, похоже, нет достоверной разницы между лицами из группы риска и контролем.

Учитывая, что измерение уровня глутамата посредством ¹H-MRS стабильно показывает его уменьшение с возрастом во фронтальной коре, передней поясной коре, гиппокампе и базальных ядрах^{179–181}, может оказаться, что шизофрения связана с определенной траекторией изменений, и поэтому различия становятся заметными только со временем с течением заболевания.

Последствия глутаматергической дисфункции

В отличие от дофаминергических нейронов, расположение которых ограничено довольно четко очерченными анатомическими областями, глутаматергическое сигнализиро-

вание происходит постоянно по всему мозгу, и в результате дисфункция этой системы может приводить к большому спектру нарушений.

Однако, учитывая ограничения техник для прямого измерения глутаматергической системы *in vivo*, существует недостаток прямых сведений относительно точной природы глутаматергической дисфункции при шизофрении, а исследования, изучающие взаимодействие между ¹H-MRS метками глутамата и выраженностью симптомов, произвели неодинаковые выводы¹⁸². В самом деле, и повышенный, и пониженный уровень глутамата при измерении ¹H-MRS может поддерживать гипотезу гиподисфункции NMDA рецепторов при шизофрении^{183,184}.

NMDA рецепторы, разреженное кодирование и память

NMDA рецепторы играют жизненно важную роль в руководстве некоторыми когнитивными процессами, включая рабочую память¹⁸⁵. Один из механизмов, участвующих в эффективной корковой репрезентации информации, это разреженное кодирование.

Различные корковые классы клеток по-разному кодируют информацию. Более поверхностные слои клеток кодируют «разреженно». Это означает, что лишь небольшая доля клеток в регионе будет посылать сигнал, и, таким образом, информация кодируется пространственно¹⁸⁶. Это контрастирует с более глубокими слоями, где большинство клеток могут посылать сигнал, и, таким образом, информация кодируется разницей в частоте сигналов¹⁸⁶. Разреженное кодирование подразумевает большую пространственную точность в вопросе области возбуждения, и это опосредуется сильным латеральным торможением, вторичным относительно плотных ГАМКергических нейронных сетей внутри поверхностных слоев¹⁸⁷.

Разреженное кодирование позволяет поддерживать множественные сети памяти, а также защищать их от посторонних факторов¹³⁷. Было показано, что нарушение механизмов разреженного кодирования приводит у животных к ложным воспоминаниям¹⁸⁸. И пациенты с шизофренией, и здоровые люди, которым назначали антагонисты NMDA рецепторов, демонстрировали феномены, которые могут быть результатом нарушенного разреженного кодирования, – меньший объем рабочей памяти, сниженную мнемоническую точность и ложные тревоги рабочей памяти^{137,189}. Сниженное ингибирование, вызванное гиподисфункцией NMDA рецепторов на ГАМКергических вставочных нейронах, может отвечать за нарушение пространственной точности сигнализирования поверхностного слоя клеток, но это еще требует точного тестирования.

Баланс возбуждения/ингибирования и нейронные осцилляции

Синхронизированные нейронные осцилляции ассоциированы с большим спектром когнитивных процессов, таких как рабочая память. Эти осцилляции возникают из-за тонко регулируемого баланса между возбуждением и ингибированием популяций нейронов, и могут быть измерены *in vivo* с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Баланс между возбуждением и ингибированием необходим для нормального физиологического функционирования, и тут NMDA рецепторы играют ключевую роль. Нарушение этого баланса приводит к аномалиям ЭЭГ, наблюдаемым при шизофрении. Это расстройство характеризуется повышенными гамма-осцилляциями в состоянии покоя, которые связывают с когнитивными симптомами. Такое нарушение нормальной осцилляторной активности похоже на то, что наблюдается при назначении кетамина здоровым волонтерам.

Спектр молекулярных изменений, которые потенциально могут приводить к ненормальному возбуждению/ингибированию при шизофрении, включает излишний прунинг дендритных шипиков и изначальные ГАМКергические аномалии¹⁹¹. Другой возможный механизм – NMDA гиподисфункция. NMDA антагонисты предпочтительно действуют на ГАМКергические нейроны, поскольку у этих нейронов более деполяризованный мембранный потенциал. Также было выдвинуто предположение, что при шизофрении NMDA гиподисфункция может преимущественно захватывать вставочные нейроны, что, в свою очередь, может приводить к усиленной активности пирамидных нейронов. Такая нескоординированная усиленная активность может вызывать нарушения нормальной осцилляторной активности, упомянутые выше, и действовать как шум, нарушая передачу координированной активности вниз в подкорковые регионы¹⁵⁰.

ФАКТОРЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Генетические факторы

С помощью крупномасштабных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) было идентифицировано более сотни локусов риска, связанных с шизофренией¹⁹⁵. Учитывая свидетельства вовлеченности дофамина в патогенез расстройства, неожиданно, что только один из локусов связан с системой дофамина, точнее с D₂-рецептором.

Анализы, специфически рассматривающие гены, вовлеченные в синтез дофамина, сигнализирование и метаболизм, также оказались неспособны обнаружить сигнал кроме как для D₂-рецепторов, а это отвечает за в целом незначительную долю генетического риска¹⁹⁶. Несмотря на это, некоторые локусы сильно связаны с шизофренией, например, 10q24.32, и они оказались связаны с возможностями синтеза дофамина, как и полиморфизмы гена DISC1¹⁹⁸. Несмотря на довольно небольшие размеры выборок, эти исследования предполагают, что генетические факторы, связанные с шизофренией, могут косвенно влиять на систему дофамина.

В случае с глутаматом, множество генов, участвующих в развитии и поддержании состояния глутаматергических синапсов, не только содержат локусы, сильно связанные с шизофренией в GWAS^{193,195}, но и рассматривались в исследованиях более редких факторов риска^{199,200}. Это включает гены, напрямую кодирующие компоненты рецепторов глутамата, такие как GRIN2A, GRIA1 и GRM3, и гены, участвующие в способствовании глутаматергической нейротрансмиссии другими путями, такими как кодирование сериновой рацемазы (SRR). Данные результаты предоставляют нам весьма сильные свидетельства нарушения глутаматергического сигнализирования при шизофрении как фундаментального аспекта патофизиологии шизофрении.

Индукированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) позволяют развиваться новым нейронам *in vitro* из соматических клеток пациентов. Такие нейроны лучше всего можно описать, упомянув ткань мозга плода, что в основном отражается в ее генетической архитектуре, свободной от воздействий окружающей среды²⁰¹. Использование iPSC может быть особенно полезно при определении эффектов генов в таком полигенном расстройстве, как шизофрения, при котором риск расстройства кодируется сложной сетью генов, функциональные последствия деятельности которых непросто определить.

В нескольких исследованиях с использованием этой техники были выдвинуты предположения о задействованности дофаминергической системы. В одном исследовании была

обнаружена сниженная экспрессия DAT, что отражает незрелость дофаминергических нейронов у пациентов с шизофренией²⁰². Однако другое исследование показало, что нейроны пациентов с шизофренией развиваются быстрее, что отражается в повышенном выбросе дофамина²⁰³. На такие различия скорее всего повлияли маленькие размеры выборок и различия в протоколах экспериментов²⁰⁴.

Также iPSC использовались для исследования системы глутамата в нейронах, полученных от пациентов с шизофренией. Два исследования показали дефицит в сигнализировании рецепторов глутамата в клетках, полученных от пациентов^{205,206}, а последующее исследование идентифицировало специфические генетические модули, ассоциированные с такими дефицитами дофаминергического сигнализирования²⁰¹. Одна работа обнаружила сниженный выброс глутамата в клетках пациентов с шизофренией, дифференцированных в клетки зубчатой извилины гиппокампа²⁰⁷, в то время как другая работа показала задержку созревания и дофаминергических, и глутаматергических нейронов, отражающуюся в их сниженной способности формировать синаптические контакты²⁰².

Факторы окружающей среды

Острый психосоциальный стресс вызывает выделение дофамина в стриатуме^{208,209}. Уровень пресинаптического дофаминергического функционирования повышен у мигрантов и людей, испытавших травму в детстве, и оба эти фактора являются факторами риска шизофрении^{210–213}. Несмотря на это, другой фактор риска, употребление каннабиса, ассоциирован с притуплением дофаминового синтеза и выделения^{214,215}.

Хотя острый стресс и увеличивает корковый уровень глутамата в доклинических моделях, это не было показано у людей с использованием ¹H-MRS^{216,217}. Исследования с использованием ¹H-MRS у потребителей каннабиса сообщали о сниженном уровне глутамата и в корковых регионах, и в подкорковых областях, что соответствует моделям на животных²¹⁸. Необходимо отметить, что недавнее исследование с iPSC показало, что в нейронах, полученных от пациентов с шизофренией, применение тетрагидроканнабинола приводит к уменьшению дофаминергического сигнализирования²¹⁹.

Нейронные сети и взаимодействие дофамина и глутамата

Сведения, представленные выше, предполагают, что, хотя дофаминовая гипотеза может отвечать за позитивные психотические симптомы, неясно, может ли она объяснить негативные и когнитивные симптомы. Сходным образом, хотя глутаматергические модели психоза могут объяснить большой спектр его симптомов, они не до конца объясняют результаты относительно увеличенной пресинаптической стриарной дофаминовой функции и клинической эффективности антагонистов дофамина. Это предполагает, что в патофизиологию шизофрении вносят вклад обе системы, и подчеркивает необходимость понимания того, как они связаны.

Большое количество исследований рассматривали взаимосвязь дофамина и глутамата у людей с использованием фармакологических нагрузок. Назначение амфетамина увеличивало кортикальный уровень глутамата, измеряемый с помощью ¹H-MRS²²⁰, но антагонисты дофамина не влияли стабильно на уровень глутамата при измерении ¹H-MRS²²¹. Некоторые, но не все исследования ПЭТ обнаружили, что назначение кетамина ассоциировано со стриарным выбросом дофамина²²². Хотя глутаматергическая дисфункция может приводить к дофаминергическому дез-

ингибированию, ясно, что это не единственная причина симптомов, учитывая, что антагонисты дофамина не полностью перекрывают эффект антагонистов NMDA²²³.

Недавние исследования комбинировали измерения с помощью ПЭТ и МРТ у одних и тех же лиц для определения связи без фармакологической модуляции. Одно исследование на здоровых участниках показало, что увеличенная способность синтеза дофамина в вентральном стриатуме была ассоциирована со сниженным кортикальным и повышенным стриарным уровнем глутамата²²⁴. Это соответствует визуализационным исследованиям, упомянутым выше, в которых увеличенная концентрация и дофамина, и глутамата наблюдались в стриатуме при шизофрении, что потенциально может происходить по причине увеличенной активности дофаминергических проекций в стриатум. Другие исследования обнаружили сходную связь между кортикальным глутаматом и стриарным дофамином при клинически высоком риске и первом психотическом эпизоде, но не в контрольной группе^{225,226}.

Теории о связи дофамина и глутамата предполагали, что дефектные NMDA рецепторы на кортикальных ГАМКергических нейронах приводят к неадекватному ингибированию глутаматергических проекций в средний мозг. Это, в свою очередь, может гиперстимулировать мезостриарные дофаминергические нейроны. Для объяснения упомянутого дефицита дофамина в коре также было выдвинуто предположение, что гиперактивные глутаматергические проекции могут гиперстимулировать ГАМКергические вставочные нейроны в вентральной покрышечной области, таким образом гиперингибируя мезостриарные проекционные нейроны²²⁷.

Первый из предложенных механизмов поддерживается исследованиями, демонстрирующими вызванное кетамином выделение дофамина в стриатуме. Оно также соответствует исследованиям с ¹H-MRS, упомянутым выше, если использовать повышенный уровень глутамата в базальных ядрах для отражения повышенной активности кортикальных проекций. Второй механизм остается спорным²²².

Однако весьма вероятно, что связь глутамата и дофамина не односторонняя, а взаимная. Как было упомянуто выше, исследования на людях предполагают, что модуляция дофаминовой системы влияет на кортикальные уровни глутамата. Доклинические исследования показали, что мыши, генетически модифицированные для увеличения активности дофаминового сигнализирования, демонстрируют нарушенное глутаматергическое сигнализирование таламокортикальных нейронов²²⁸. Более того, кортикальные рецепторы дофамина влияют на выделение глутамата²²⁹.

Широкий спектр путей, потенциально связывающих две системы, и возможность противоположных эффектов в зависимости от количества вставочных нейронов в цепи означает, что невозможно разделить точные механизмы с помощью доступных на данный момент методов нейровизуализации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение, модулирующее уровень дофамина

Антипсихотики являются эффективным лечением позитивных симптомов у большинства пациентов с диагнозом шизофрении. Однако около трети пациентов демонстрируют персистирующие позитивные симптомы несмотря на лечение, что называют резистентной к лечению шизофренией²³⁰.

Недавние исследования предположили, что способность к синтезу дофамина может помочь предсказать, как пациенты ответят на лечение. Исходное исследование показало, что она была повышена лишь у тех, кто отвечал на

лечение⁸⁴, что соответствует результатам более нового проспективного исследования²³¹.

Даже будучи эффективными при лечении позитивных симптомов, антагонисты дофамина обычно не имеют значимого эффекта на негативные и когнитивные симптомы. Этого можно было ожидать, если данные симптомы в основном происходят не из-за гипердофаминергического состояния, в особенности если их причина – дефицит дофаминергического сигнализирования.

Все ныне лицензированные антипсихотики оказывают свой дофаминергический эффект в основном посредством постсинаптических D₂-рецепторов, что далее по ходу событий относительно пресинаптического гипердофаминергического состояния, наблюдаемого в визуализационных исследованиях. В настоящий момент в разработке находится несколько методов лечения, корректирующих дисрегулируемое дофаминовое сигнализирование выше по ходу событий.

Было показано, что апоморфин является эффективным лечением в ранних клинических испытаниях²³². Хотя поздние исследования не повторили это⁴, недавнее исследование предположило, что это средство может нормализовать дофаминергическую активность, потенциально путем антагонизма с пресинаптическими ауторецепторами²³³. Другой восходящий подход включает агонизм с аминными рецепторами типа 1. В доклинических условиях было показано, что это снижает дофаминовую активность в среднем мозге у мышей, а также уменьшает моторный ответ на амфетамин²³⁴.

В заключение: исследования ПЭТ, упомянутые выше, продемонстрировали, что пресинаптическая дофаминергическая дисфункция наиболее выражена в дорсальном стриатуме⁸³, а позитивные аллостерические модуляторы мускариновых рецепторов 4 типа специфически ингибируют выделение дофамина в дорсальном стриатуме, что было успешно продемонстрировано в нескольких клинических испытаниях^{235,236}.

Дофаминовая система может также ненапрямую регулироваться несколькими вышестоящими путями. Выше мы обсуждали возможность глутаматного сигнала модулировать дофаминовую нейротрансмиссию. Сниженное функционирование ГАМКергических вставочных нейронов также может вносить вклад в дисингибирование дофаминовых нейронов, и были предложены альфа-5 селективные агонисты ГАМК как средство коррекции этого. Хотя нейровизуализация и клинические испытания предоставляют теоретическую поддержку, эффективность у пациентов еще не была продемонстрирована⁴.

Также существует возможность вмешательства в нижележащие постсинаптические рецепторы. Стимуляция D₂-рецепторов ингибирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), в то время как ингибиторы фосфодиэстеразы имеют противоположный эффект на его распад. Следовательно, ингибиторы фосфодиэстеразы могут иметь возможность блокировать нижележащие эффекты излишнего D₂-сигналирования, а также, возможно, увеличивать кортикальный D₁-сигнал²³⁷. Несмотря на то, что клинические испытания таких средств еще не были успешны⁴, имеет место регионарная вариабельность в экспрессии подтипов ингибиторов фосфодиэстеразы, и еще не были исследованы те из них, которые наиболее сильно экспрессируются в коре²³⁸.

Лечение, модулирующее уровень глутамата

Лечение, модулирующее уровень глутамата при шизофрении, можно разделить на две группы: направленное на улучшение NMDA сигнализирования и направленное на снижение уровня синаптического глутамата, который, как предполагается, патологически повышен как результат

NMDA гипofункции. Общая проблема разработки глутаматергического лечения – то, что у него весьма общий эффект, в то время как патология может быть сосредоточена на конкретном типе клеток, таких как NMDA рецепторы специфических ГАМК-нейронов^{239,240}.

Так как прямое усиление синаптического уровня глутамата может иметь патологический эксайтотоксический эффект, попытки усилить NMDA сигнализирование концентрировались на глициновом модуляторном сайте рецептора. Для активации NMDA рецептора необходимо связывание глицина или D-серина с глициновым модуляторным сайтом на GluN1 субъединице в дополнение к связыванию глутамата с GluN2 субъединицей. Агонисты глицинового модуляторного сайта – включая глицин, D-серин, D-циклосерин – продемонстрировали способность влиять на психотогенный эффект NMDA антагонистов в доклинических исследованиях, хотя это не было достоверно показано на людях¹⁵⁰.

Метаанализ клинических испытаний пациентов с шизофренией предполагает, что D-серин может быть эффективным в лечении негативных симптомов²⁴¹, однако проведенное впоследствии исследование показало негативные результаты²⁴². Сходный метаанализ также предполагал, что глицин может оказывать в целом положительное влияние на симптомы, но для четкого подтверждения этого эффекта необходимы большие по масштабу исследования²⁴¹. Метаанализ позитивных модуляторов глутамата в лечении когнитивных симптомов, включая D-серин и глицин, не продемонстрировал преимуществ по сравнению с плацебо²⁴³.

Плохое прохождение через гематоэнцефалический барьер глицина и некоторых других совместных агонистов подразумевает, что занятость глицинового модуляторного сайта может быть недостаточна для получения клинически измеримых эффектов. Для решения этого в альтернативном подходе применялись попытки увеличить синаптический уровень глицина блокадой переносчика глицина типа 1, таким образом ингибируя его клиренс из синапса.

Битопертин, ингибитор переносчика глицина 1 типа, подавал надежды в этом плане, хорошо проходя через гематоэнцефалический барьер и демонстрируя подающие надежды результаты в клинических испытаниях²⁴⁴. Однако последующие исследования не были успешными, возможно, из-за неожиданно высокого ответа на плацебо, или использования выборки хронически больных, учитывая, что есть некоторые данные о большей эффективности такого вмешательства на ранних стадиях болезни²⁴⁵. Более недавно, была показана способность другого ингибитора переносчика глицина типа 1 увеличивать долговременное потенцирование (маркер нейропластичности) у пациентов с шизофренией, и средство ожидает проверок в клинических испытаниях²⁴⁶.

Другой потенциальный подход может заключаться в снижении уровня кинуреновой кислоты, которая является эндогенным антагонистом глицинового модуляторного сайта²⁴⁷. Ингибиторы циклооксигеназы-2 снижают ее уровень, а цефекоксиб оказывает положительное действие как адьювантное лечение в раннем психозе, но не при хроническом течении²⁴⁸. Однако недавнее исследование *in vitro* показало, что цефекоксиб не снижал значительно уровни кинуреновой кислоты, в то время как парекоксиб и нифлюмик снижали²⁴⁹. Так что, возможно, у других ингибиторов циклооксигеназы-2 может быть потенциал.

Основываясь на исследованиях о том, что NMDA антагонизм увеличивает синаптический уровень глутамата, второй общий подход фокусировался на гипотезе, что NMDA гипofункция может способствовать патологическому повышению уровня глутамата, таким образом ингибирование выброса глутамата из нервных окончаний может иметь терапевтический эффект^{150,250}.

Метаботропные рецепторы глутамата 2 типа (mGluR2) расположены пресинаптически на глутаматергических нейронах и действуют как ауторецепторы, снижая выброс глутамата²⁵¹. Позитивные аллостерические модуляторы mGluR2 оказались эффективны в снижении когнитивных нарушений, вызванных кетамин²⁵². Однако их эффективность непостоянно подтверждалась в клинических исследованиях²⁵³. Одно осложнение в таких исследованиях – высокий уровень ответа на плацебо.

Рилузол (2-амино-6-трифлуорметоксibenзотиазол) также снижает синаптический уровень глутамата большим числом механизмов, и первичное исследование показало его эффективность в лечении негативных симптомов шизофрении, потенциально путем изменения стриарнокортикальных связей^{254,255}. Сходным образом ламотриджин ингибирует выброс глутамата посредством ингибирования нескольких ионных каналов и усиливает психотомиметический эффект кетамина²⁵⁶. Также было показано, что ламотриджин эффективен как адъювантный препарат при резистентной к терапии клозапином шизофрении, хотя имеющиеся исследования небольшие и их результаты непостоянны²⁵⁷.

Нейровизуализационные исследования предполагали, что резистентная к лечению шизофрения может не демонстрировать дофаминергический дисфункции, присутствующей в обычной шизофрении^{84,231,258}, и что глутаматергические аномалии могут играть большую роль в патофизиологии резистентной шизофрении^{259,260}. В поддержку этого взгляда существуют свидетельства, что кортикальные уровни глутамата более высокие у пациентов с шизофренией по сравнению с отвечающими на лечение²⁶¹. Одной из причин неудачных клинических испытаний может, таким образом, быть то, что лечение, модулирующее уровень глутамата, оказывает значимый эффект только у подгруппы пациентов.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ

Существует большое количество нерешенных вопросов для понимания роли глутамата и дофамина при шизофрении. В случае с глутаматом невозможно разделить внутри- и внеклеточный компартменты с использованием MRS, а также невозможно точно исследовать рецепторы и синаптический уровень глутамата *in vivo*. В результате на данный момент невозможно точно определить природу глутаматергической дисфункции при шизофрении. Остается неясным, являются ли ненормальными его синаптические уровни, измененные рецепторы и где эти изменения могут локализоваться в мозге.

По этой причине остается неясным, должны ли новые методы лечения стремиться снизить синаптический уровень глутамата или усилить глутаматергическую нейротрансмиссию¹⁵⁰. К этому добавляется тот факт, что на данный момент не существует препаратов, модифицирующих уровень глутамата, которые бы демонстрировали неоспоримую эффективность при шизофрении.

Существует потребность в радиолигандах с надежным связыванием с NMDA рецепторами, чтобы можно было изучать аномалии рецепторов при шизофрении. Также значительным шагом вперед была бы разработка лигандов для ПЭТ, участвующих в глутаматергическом сигнализировании, таких как лиганды для AMPA рецепторов, ферментов, участвующие в синтезе и метаболизме глутамата, в кинуриновом пути. В настоящее время другие методы, такие как функциональная магнитно-резонансная спектроскопия, ¹³C-MRS, GluCEST и 7T ¹H-MRS, могут продвинуть наше понимание, позволяя делать более точные выводы относительно природы глутаматергических аномалий при шизофрении.

Визуализационные исследования предоставили больше данных в отношении дофаминовой системы. Однако некоторые вопросы остаются неотвеченными, например, природа кортикальной дофаминовой функции при шизофрении, существует ли кортикальное гиподофаминергическое состояние со стриарным гипердофаминергическим, и как изменяется дофаминергическая дисфункция с течением болезни.

Улучшенное разрешение аппаратов ПЭТ предоставляет большую анатомическую точность при идентификации очагов дофаминовой дисфункции при шизофрении. Ранние гипотезы предполагали, что такая дисфункция характеризуется измененным мезолимбическим функционированием. Однако использование новых камер ПЭТ показало, что наибольшие различия между пациентами и контролем наблюдаются в дорсальном стриатуме. Разрешение ПЭТ все равно остается довольно малым, и это ограничивает точность, с которой мы можем делать выводы о задействованности определенных групп нейронов.

В дополнение к улучшению технологий, дальнейший прогресс может быть достигнут с использованием новых методов, таких как техники высокого разрешения, в которых множество изображений с низким разрешением комбинируются для получения изображения с высоким разрешением, или методы глубокого обучения, при которых информация от МРТ сканирования используется, чтобы улучшить разрешение ПЭТ^{262,263}. Ограниченное разрешение визуализационных техник *in vivo* предполагает, что будет сложно проверить гипотезу о взаимосвязи глутамата и дофамина на уровне нейронных сетей. Вместо этого гипотезы о нейронных сетях в основном основываются на доклинических, посмертных и фармакологических исследованиях, но ожидают прямой проверки на пациентах.

Перенос результатов исследований в клинически применимые вещи не является прямым, и средства, действующие иначе, чем через дофаминовый антагонизм, не показали эффективности в клинических исследованиях. Однако существует спектр новых механизмов, которыми можно манипулировать и в дофаминовом, и в глутаматном сигнализировании, которые имеют потенциал и ожидают клинических проверок. Как было упомянуто выше, может быть так, что некоторые виды лечения оказывают эффект лишь у небольших групп пациентов, и клинический успех может быть, таким образом, достигнут путем разделения участников на основе, подлежащей нейробиологии^{231,259}. Учитывая недостаток нынешних клинических измерений²⁶⁴, продвижению исследований вперед может помочь разработка визуализационных биомаркеров для оценки эффекта лечения на нейробиологическом уровне²⁶⁵.

Нелинейность, свойственная нейронному сигнализированию в сложных сетях, подразумевает, что даже если пренебречь потенциальными различиями между исследованиями, окажется трудно объединить имеющиеся находки. Комбинация больших выборок во всех фазах болезни, моделей биофизических связей, чтобы соединить молекулярную патологию и макродисфункцию, наблюдаемую при нейровизуализации, и аккуратный дизайн экспериментов для проверки и уточнения этих моделей – все это путь к интеграции всего того, что может показаться разрозненным собранием исследований^{266,267}.

ВЫВОДЫ

Гипотеза, что дофаминовое сигнализирование нарушено при шизофрении, подтверждается моделями на животных, посмертными исследованиями и клинической эффективностью препаратов, блокирующих или усиливающих дофаминергическую нейротрансмиссию. В дополнение к этому за последние 25 лет накопилось достаточно информации из ПЭТ-исследований о том, что при шизофрении имеется по-

вышенный синтез и способность к выбросу дофамина, более всего в стриатуме.

Генетические исследования не предоставляют должной поддержки тому, что дофаминовая дисрегуляция является первичной аномалией. С другой стороны, скорее всего она развивается вследствие нарушений в других системах, включая систему глутамата. Также похоже на то, что факторы окружающей среды играют значимую роль в развитии дофаминергической дисрегуляции. Дофаминовые антагонисты остаются основой фармакологического лечения шизофрении, но накапливаются свидетельства того, что они эффективны не у всех пациентов.

Свидетельства того, что глутамат играет роль в патофизиологии шизофрении, изначально происходили из психотомиметических свойств NMDA антагонистов. Хотя доклинические и посмертные исследования не соответствуют такой гипотезе, существует некоторая ее поддержка на основе нейровизуализационных исследований. Однако в отличие от дофамина, недавние генетические исследования могут предоставить доказательства того, что глутаматергические аномалии играют роль в патофизиологии шизофрении. Прогресс ограничивается сложностями в точном описании системы *in vivo* и хотя было рассмотрено много модулирующих глутамат препаратов, ни один не показал четкой клинической эффективности.

Несмотря на описанные ограничения относительно эффективности лечения и прямых свидетельств дисфункции, дофаминовая и глутаматная гипотезы шизофрении остаются влиятельными и значимыми. В немалой степени так происходит потому, что они способны объяснять результаты недавних исследований и предоставлять дальнейшие возможные пути для разработки новых методов лечения.

Благодарности

Работа R.A. McCutcheon финансируется трастовым грантом Wellcome (по. 200102/Z/15/Z) и стипендиями Национального Института по Исследованию Здоровья (NIHR) в Соединенном Королевстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia: an overview. JAMA Psychiatry (in press).
2. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2017; 4: 295-301.
3. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Arch Int Pharmacodyn Thérapie 1966; 160: 492-4.
4. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. Neuropharmacology (in press).
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature 1957; 180: 1200.
6. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 1556-71.
7. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ et al. Transient and selective overexpression of dopamine D₂ receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. Neuron 2006; 49: 603-15.
8. Petty A, Cui X, Tesiram Y et al. Enhanced dopamine in prodromal schizophrenia (EDiPS): a new animal model of relevance to schizophrenia. NPJ Schizophr 2019; 5: 6.
9. Grace AA. Dopamine system dysregulation and the pathophysiology of schizophrenia: insights from the methylazoxymethanol acetate model. Biol Psychiatry 2017; 81: 5-8.
10. Lapid MDS, Fulford A, Muchimapura S et al. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. Neurosci Behav Physiol 2003; 33: 13-29.
11. Bowers MB. Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. Arch Gen Psychiatry 1974; 31: 50-4.
12. Kahn RS, Harvey PD, Davidson M et al. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. Schizophr Res 1994; 11: 217-24.
13. Gattaz WF, Riederer P, Reynolds GP et al. Dopamine and noradrenalin in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. Psychiatry Res 1983; 8: 243-50.
14. Gattaz WF, Gasser T, Beckmann H. Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenics and controls. Biol Psychiatry 1985; 20: 360-6.
15. Frecka E, Perényi A, Bagdy G et al. CSF dopamine turnover and positive schizophrenic symptoms after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. Psychiatry Res 1985; 16: 221-6.
16. Bagdy G, Perényi A, Frecka E et al. Decrease in dopamine, its metabolites and noradrenaline in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. Psychopharmacology 1985; 85: 62-4.
17. Maas JW, Bowden CL, Miller AL et al. Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. Schizophr Bull 1997; 23: 147-54.
18. van Kammen DP, Kelley M. Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. Schizophr Res 1991; 4: 173-91.
19. Post RM, Fink E, Carpenter WT et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 1063-9.
20. Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. Psychiatry Res 1983; 9: 301-8.
21. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999; 156: 544-9. CASWeb of Science
22. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. Am J Psychiatry 1980; 137: 191-7.
23. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D₂ densities and the schizophrenic brain. Schizophr Res 1998; 32: 201-6.
24. Silvestri S, Seeman MV, Negrete J-C et al. Increased dopamine D₂ receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. Psychopharmacology 2000; 152: 174-80.
25. Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. «Breakthrough» dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. J Neurosci 2007; 27: 2979-86.
26. Mueller HT, Haroutunian V, Davis KL et al. Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantia nigra in schizophrenia. Mol Brain Res 2004; 121: 60-9.
27. Ichinose H, Ohye T, Fujita K et al. Quantification of mRNA of tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase in the substantia nigra in Parkinson's disease and schizophrenia. J Neural Transm -Park Dis Dement Sect 1994; 8: 149-58.
28. Purves-Tyson TD, Owens SJ, Rothmond DA et al. Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain. Transl Psychiatry 2017; 7:e1003.
29. Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B et al. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014; 264: 285-96.
30. Gandal MJ, Zhang P, Hadjichristou E et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. Science 2018; 362: 6420. Web of Science
31. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science 1975; 188: 1217-9.
32. Creese I, Burt D, Snyder S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976; 192: 481-3.
33. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394: 939-51.
34. Connell P. Amphetamine psychosis. BMJ 1957; 5018: 582.
35. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. Arch Gen Psychiatry 1973; 29: 35-40.
36. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. Am J Psychiatry 1978; 135: 669-75.
37. Voce A, Calabria B, Burns R et al. A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis: substance use and misuse. Subst Use Misuse 2019; 54: 549-59.

38. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367-77.
39. Balu DT, Li Y, Puhl MD et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E2400-9.
40. Labrie V, Duffy S, Wang W et al. Genetic inactivation of D-amino acid oxidase enhances extinction and reversal learning in mice. *Learn Mem* 2009; 16: 28-37.
41. Carlson GC, Talbot K, Halene TB et al. Dysbindin-1 mutant mice implicate reduced fast-phasic inhibition as a final common disease mechanism in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E962-70.
42. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20: 379-82.
43. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997; 27: 157-68.
44. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F et al. Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 764-77.
45. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE et al. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1338: 38-57.
46. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301-8.
47. Stone JM, Pepper F, Fam J et al. Glutamate, N-acetyl aspartate and psychotic symptoms in chronic ketamine users. *Psychopharmacology* 2014; 231: 2107-16.
48. Fan N, Xu K, Ning Y et al. Profiling the psychotic, depressive and anxiety symptoms in chronic ketamine users. *Psychiatry Res* 2016; 237: 311-5.
49. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 5108-17.
50. Urban NBL, Slifstein M, Meda S et al. Imaging human reward processing with positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Psychopharmacology* 2012; 221: 67-77.
51. Radua J, Schmidt A, Borgwardt SJ et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 72: 1243-51. Web of Science
52. Howes OD, Kambeitz J, Stahl D et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776-86.
53. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M et al. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1091-3.
54. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 231-9.
55. Kubota M, Nagashima T, Takano H et al. Affinity states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 928-35.
56. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 561-7.
57. Frankle WG, Paris J, Himes M et al. Amphetamine-induced striatal dopamine release measured with an agonist radiotracer in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 707-14.
58. Slifstein M, Abi-Dargham A. Is it pre- or postsynaptic? Imaging striatal dopamine excess in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 635-7.
59. Guo N, Guo W, Kralikova M et al. Impact of D2 receptor internalization on binding affinity of neuroimaging radiotracers. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 806-17.
60. Sun W, Ginovart N, Ko F et al. In vivo evidence for dopamine-mediated internalization of D2-receptors after amphetamine: differential findings with [3H]raclopride versus [3H]spiperone. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 456-62.
61. Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A et al. Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. *Biol Psychiatry* (in press). Web of Science
62. Stenkrone P, Matheson GJ, Halldin C et al. D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naïve psychosis patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 415-25.
63. Kambeitz J, Abi-Dargham A, Kapur S et al. Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 420-9.
64. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22: 3708-19.
65. Abi-Dargham A, Xu X, Thompson JL et al. Increased prefrontal cortical D2 receptors in drug naïve patients with schizophrenia: a PET study with [11C]NNC112. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 794-805.
66. Kosaka J, Takahashi H, Ito H et al. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* 2010; 86: 814-8.
67. Hirvonen J, Van Erp TGM, Huttunen J et al. Brain dopamine D1 receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1747-53.
68. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385: 634-6.
69. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 761-7.
70. Poels EMP, Girgis RR, Thompson JL et al. In vivo binding of the dopamine-1 receptor PET tracers [11C]NNC112 and [11C]SCH23390: a comparison study in individuals with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2013; 228: 167-74.
71. Guo N, Hwang DR, Lo ES et al. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1703-11.
72. Ekelund J, Slifstein M, Narendran R et al. In vivo DA D(1) receptor selectivity of NNC 112 and SCH 23390. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 117-25.
73. Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS. Down-regulation of the D1 and D5 dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 597-603. CASWeb of Science
74. Artiges E, Leroy C, Dubol M et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter availability in schizophrenia and its clinical correlates: a voxel-based and high-resolution PET study. *Schizophr Bull* 2017; 43: 1134-42.
75. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H et al. Increase in thalamic binding of [11C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1219-23.
76. Taylor SF, Koeppe RA, Tandon R et al. In vivo measurement of the vesicular monoamine transporter in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 667-75.
77. Zubieta JK, Taylor SF, Huguelet P et al. Vesicular monoamine transporter concentrations in bipolar disorder type I, schizophrenia, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 110-6.
78. Zucker M, Valevski A, Weizman A et al. Increased platelet vesicular monoamine transporter density in adult schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 343-7.
79. Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ et al. The dopaminergic basis of human behaviors: a review of molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 1109-32.
80. Dewey SL, Logan J, Wolf AP et al. Amphetamine induced decreases in (18F)-N-methylspiperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). *Synapse* 1991; 7: 324-7.
81. Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist* 2009; 15: 635-50.
82. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *J Mod Appl Stat Methods* 2009; 8: 597-9.
83. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1301-11.
84. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1203-10.
85. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761-7.
86. 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: 1206-13.
87. Hietala J, Syvälahti E, Vilkkumäki H et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 41-50.

88. Avram M, Brandl F, Cabello J et al. Reduced striatal dopamine synthesis capacity in patients with schizophrenia during remission of positive symptoms. *Brain* 2019; 142: 1813-26.
89. Egerton A, Demjaha A, McGuire P et al. The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuroimage* 2010; 50: 524-31.
90. Howes OD, Williams M, Ibrahim K et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* 2013; 136: 3242-51.
91. Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I et al. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007; 27: 8080-7.
92. Elkashef A, Doudet D, Bryant T. 6-(18)F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 100: 1-11.
93. Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al. Distribution of D1-and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 245-56.
94. Hernaus D, Mehta MA. Prefrontal cortex dopamine release measured in vivo with positron emission tomography: implications for the stimulant paradigm. *Neuroimage* 2016; 142: 663-7.
95. Slifstein M, Van De Giessen E, Van Snellenberg J et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 316-24.
96. Schifani C, Tseng H-H, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain* 2018; 141: 2213-24.
97. Rao N, Northoff G, Tagore A et al. Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task: a [11C]FLB 457 positron emission tomography study. *Schizophr Bull* 2019; 45: 670-9.
98. Hernaus D, Collip D, Kasanova Z et al. No evidence for attenuated stress-induced extrastriatal dopamine signaling in psychotic disorder. *Transl Psychiatry* 2015; 5:e547.
99. Tseng H-H, Watts JJ, Kiang M et al. Nigral stress-induced dopamine release in clinical high risk and antipsychotic-naïve schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44: 542-51.
100. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1001-06.
101. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 13-20.
102. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 106-12.
103. Howes OD, Bonoldi I, McCutcheon RA et al. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* (in press).
104. Howes O, Bose S, Turkheimer FE et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311-7.
105. Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M et al. Dopaminergic function in the psychosis spectrum: an [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2013; 39: 807-14.
106. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF et al. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 2011; 41: 2331-8.
107. van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaus D et al. Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 732-42.
108. Huttunen J, Heinimaa M, Svriskis T et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 114-7.
109. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A et al. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11651-4.
110. Vingerhoets C, Bloemen OJN, Boot E et al. Dopamine in high-risk populations: a comparison of subjects with 22q11.2 deletion syndrome and subjects at ultra high-risk for psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018; 272: 65-70.
111. Brunelin J, d'Amato T, van Os J et al. Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. *Psychiatry Res* 2010; 181: 130-5.
112. Lee KJ, Lee JS, Kim SJ et al. Loss of asymmetry in D₂ receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 200-8.
113. Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Striatal dopamine D₁ and D₂ receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006; 146: 13-20.
114. Fouriez G, Hansson P, Wise RA. Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1978; 92: 661-71.
115. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-9.
116. Lerner TN, Shilyansky C, Davidson TJ et al. Intact-brain analyses reveal distinct information carried by SNc dopamine subcircuits. *Cell* 2015; 162: 635-47.
117. Menegas W, Babayan BM, Uchida N et al. Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum in mice. *Elife* 2017; 6:e21886.
118. Menegas W, Akiti K, Amo R et al. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum reinforce avoidance of threatening stimuli. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1421-30.
119. Groessl F, Munsch T, Meis S et al. Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear. *Nat Neurosci* 2018; 21: 952-62.
120. Matsumoto M, Hikosaka O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 2009; 459: 837-41.
121. Miller R. Schizophrenic psychology, associative learning and the role of forebrain dopamine. *Med Hypotheses* 1976; 2: 203-11. CAS
122. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
123. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019; 42: 205-20.
124. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 634-43.
125. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR et al. Why do delusions persist? *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 12.
126. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. Pavlovian conditioning-induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. *Science* 2017; 357: 596-600.
127. Cassidy CM, Balsam PD, Weinstein JJ et al. A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Curr Biol* 2018; 28: 503-14.
128. Nour MM, Dahoun T, Schwartenbeck P et al. Dopaminergic basis for signaling belief updates, but not surprise, and the link to paranoia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E10167-76.
129. McCutcheon RA, Bloomfield MAP, Dahoun T et al. Chronic psychosocial stressors are associated with alterations in salience processing and corticostriatal connectivity. *Schizophr Res* 2019; 213: 56-64.
130. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 55-61.
131. Palaniyappan L, Simmonite M, White TP et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron* 2013; 79: 814-28.
132. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 655-67.
133. Roffman JL, Tanner AS, Eryilmaz H et al. Dopamine D₁ signaling organizes network dynamics underlying working memory. *Sci Adv* 2016; 2:e1501672.
134. Braun U, Harneit A, Pergola G et al. Brain state stability during working memory is explained by network control theory, modulated by dopamine D₁/D₂ receptor function, and diminished in schizophrenia. *bioRxiv* 2019; 679670.
135. McCutcheon R, Nour MM, Dahoun T et al. Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 368-78.
136. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 2011; 14: 154-62.
137. Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ et al. Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 874-85.

138. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
139. Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 52-66.
140. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA et al. Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 424-31.
141. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM et al. Negative symptoms in schizophrenia result from a failure to represent the expected value of rewards: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 129-38.
142. Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J et al. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox Res* 2006; 10: 235-52.
143. MacCabe JH, Wicks S, Löfving 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.
144. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33: 912-20.
145. Green MF, Horan PW, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019; 18: 146-61.
146. Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019; 131: 104353.
147. Arnsten AFT. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 436-47.
148. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron* 2013; 78: 81-93.
149. Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1764-72.
150. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 4-15.
151. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 141-50.
152. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 235-46.
153. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199-214.
154. Carhart-Harris RL, Bruggner S, Nutt DJ et al. Psychiatry's next top model: cause for a re-think on drug models of psychosis and other psychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 771-8.
155. Cheng WJ, Chen CH, Chen CK et al. Similar psychotic and cognitive profile between ketamine dependence with persistent psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 199: 313-8.
156. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 20-9.
157. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem* 2006; 98: 641-53.
158. McKenna MC. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3347-58.
159. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016; 52: 998-1007.
160. Reid MA, Salibi N, White DM et al. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019; 45: 180-9.
161. Wang AM, Pradhan S, Coughlin JM et al. Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 314-23.
162. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatry* (in press).
163. Marsman A, Mandl RCW, Klomp DWJ et al. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7T 1H-MRS study. *Neuroimage Clin* 2014; 6: 398-407.
164. Posporelis S, Coughlin JM, Marsman A et al. Decoupling of brain temperature and glutamate in recent onset of schizophrenia: a 7T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; 3: 248-54.
165. Brandt AS, Unschuld PG, Pradhan S et al. Age-related changes in anterior cingulate cortex glutamate in schizophrenia: a 1H MRS study at 7 Tesla. *Schizophr Res* 2016; 172: 101-5.
166. Taylor R, Neufeld RWJ, Schaefer B et al. Functional magnetic resonance spectroscopy of glutamate in schizophrenia and major depressive disorder: anterior cingulate activity during a color-word Stroop task. *NPJ Schizophr* 2015; 1: 15028.
167. Jelen LA, King S, Mullins PG et al. Beyond static measures: a review of functional magnetic resonance spectroscopy and its potential to investigate dynamic glutamatergic abnormalities in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 497-508.
168. Chiappelli J, Shi Q, Wijtenburg SA et al. Glutamatergic response to heat pain stress in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44: 886-95.
169. Akkus F, Treyer V, Ametamey SM et al. Metabotropic glutamate receptor 5 neuroimaging in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017; 183: 95-101.
170. Fu H, Chen Z, Josephson L et al. Positron emission tomography (PET) ligand development for ionotropic glutamate receptors: challenges and opportunities for radiotracer targeting N-methyl-D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), and kainate receptors. *J Med Chem* 2019; 62: 403-19.
171. Mason G, Petersen K, de Graaf RA et al. Measurements of the anaplerotic rate in the human cerebral cortex using ^{13}C magnetic resonance spectroscopy and $[1-^{13}\text{C}]$ and $[2-^{13}\text{C}]$ glucose. *J Neurochem* 2007; 100: 73-86.
172. Abdallah CG, De Feyter HM, Averill LA et al. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2154-60.
173. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 316-21.
174. Cai K, Haris M, Singh A et al. Magnetic resonance imaging of glutamate. *Nat Med* 2012; 18: 302-6.
175. Roalf DR, Nanga RPR, Rupert PE et al. Glutamate imaging (GluCEST) reveals lower brain GluCEST contrast in patients on the psychosis spectrum. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 1298-305.
176. Modinos G, Sims EK, Azis M et al. Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 262-59. Web of Science
177. Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx levels in different stages of psychotic disorders: a 3T 1H-MRS study. *Sci Rep* 2016; 6: 1-8.
178. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci* 2019; 44: 111-9.
179. Hädel S, Wirth C, Rapp M et al. Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 1480-7.
180. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K et al. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res* 2009; 108: 69-77.
181. Grachev I, Apkarian A. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001; 76: 582-93.
182. Merritt K, McGuire P, Egerton A. Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. *Front Psychiatry* 2013; 4: 151.
183. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 308-18.
184. Tebartz Van Elst L, Valerius G, Büchert M et al. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 724-30.
185. Wang M, Yang Y, Wang CJ et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 2013; 77: 736-49.

186. Harris KD, Mrsic-Flogel TD. Cortical connectivity and sensory coding. *Nature* 2013; 503: 51-8.
187. Buzsáki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14: 345-67.
188. Lin AC, Bygrave AM, De Calignon A et al. Sparse, decorrelated odor coding in the mushroom body enhances learned odor discrimination. *Nat Neurosci* 2014; 17: 559-68.
189. 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. *Cereb Cortex* 2014; 24: 859-72.
190. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 100-13.
191. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012; 35: 57-67.
192. Coyle J. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 365-84.
193. Pers TH, Timshel P, Ripke S et al. Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. *Hum Mol Genet* 2015; 25: 1247-54. Web of Science
194. Ma C, Gu C, Huo Y et al. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 67.
195. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
196. Edwards AC, Bacanu S, Bigdeli TB et al. Evaluating the dopamine hypothesis of schizophrenia in a large-scale genome-wide association study. *Schizophr Res* 2016; 176: 136-40.
197. D'Ambrosio E, Dahoun T, Pardiñas AF et al. The effect of a genetic variant at the schizophrenia associated AS3MT/BORCS7 locus on striatal dopamine function: a PET imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019; 291: 34-41.
198. Dahoun T, Pardiñas AF, Veronese M et al. The effect of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on striatal dopamine synthesis capacity: an [18F]-DOPA PET study. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 3498-506.
199. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 2015; 86: 1203-14.
200. Timms AE, Dorschner MO, Wechsler J et al. Support for the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia from exome sequencing in multiplex families. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 582-90.
201. Brennand K, Savas JN, Kim Y et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 361-8.
202. Robicsek O, Karry R, Petit I et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1067-76.
203. Hook V, Brennand KJ, Kim Y et al. Human iPSC neurons display activity-dependent neurotransmitter secretion: aberrant catecholamine levels in schizophrenia neurons. *Stem Cell Reports* 2014; 3: 531-8.
204. Hartley BJ, Tran N, Ladrán I et al. Dopaminergic differentiation of schizophrenia hiPSCs. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 549-50.
205. Brennand KJ, Simone A, Jou J et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 473: 221-5.
206. Wen Z, Nguyen HN, Guo Z et al. Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders. *Nature* 2014; 515: 414-8.
207. Yu DX, Di Giorgio FP, Yao J et al. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 295-310.
208. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. *J Neurosci* 2004; 24: 2825-31.
209. Vaessen T, Hernaes D, Myin-Germeys I et al. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 56: 241-51.
210. Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 293-301. Web of Science
211. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res* 2016; 176: 171-6.
212. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018; 17: 49-66.
213. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: evidence, models and future directions. *World Psychiatry* 2019; 18: 247-58.
214. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 470-8.
215. Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 673-82.
216. Popoli M, Yan Z, McEwen BS et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 22-37. CASWeb of Science
217. Houtepen LC, Schür RR, Wijnen JP et al. Acute stress effects on GABA and glutamate levels in the prefrontal cortex: a 7T 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 195-200.
218. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG et al. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: a systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 64: 359-81.
219. Guenewig B, Bitar M, Obiorah I et al. THC exposure of human iPSC neurons impacts genes associated with neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 89.
220. White TL, Monnig MA, Walsh EG et al. Psychostimulant drug effects on glutamate, Glx, and creatine in the anterior cingulate cortex and subjective response in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 1498-509.
221. Egerton A, Bhachu A, Merritt K et al. Effects of antipsychotic administration on brain glutamate in schizophrenia: a systematic review of longitudinal (1)H-MRS studies. *Front Psychiatry* 2017; 8: 66.
222. Kokkinou M, Ashok A, Howes O. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 59-69.
223. Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP et al. Interactive effects of sub-anesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology* 1999; 145: 193-204.
224. Gleich T, Deserno L, Lorenz RC et al. Prefrontal and striatal glutamate differently relate to striatal dopamine: potential regulatory mechanisms of striatal presynaptic dopamine function? *J Neurosci* 2015; 35: 9615-21.
225. Jauhar S, McCutcheon R, Borgan F et al. The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 816-23.
226. Stone JM, Howes OD, Egerton A et al. Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 599-602.
227. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012; 3: 195.
228. Chun S, Westmoreland JJ, Bayazitov IT et al. Specific disruption of thalamic inputs to the auditory cortex in schizophrenia models. *Science* 2014; 344: 1178-82.
229. Gao WJ, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Presynaptic regulation of recurrent excitation by D₁ receptors in prefrontal circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 295-300.
230. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 216-29.
231. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 1502-12.
232. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC et al. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978; 200: 567-8.
233. Jauhar S, Veronese M, Rogdaki M et al. Regulation of dopaminergic function: an [¹⁸F]-DOPA PET apomorphine challenge study in humans. *Transl Psychiatry* 2017; 7:e1027.

234. Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8485-90.
235. Foster DJ, Wilson JM, Remke DH et al. Antipsychotic-like effects of M4 positive allosteric modulators are mediated by CB2 receptor-dependent inhibition of dopamine release. *Neuron* 2016; 91: 1244-52.
236. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1033-9.
237. Heckman PRA, Blokland A, Bollen EPP et al. Phosphodiesterase inhibition and modulation of corticostriatal and hippocampal circuits: clinical overview and translational considerations. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 233-54.
238. Kuroiwa M, Snyder GL, Shuto T et al. Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D₁ receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. *Psychopharmacology* 2012; 219: 1065-79.
239. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC et al. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 167: 98-107.
240. Alherz F, Alherz M, Almusawi H. NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: a newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2017; 8: 1-6.
241. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859-85.
242. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: e728-34. CAS
243. Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 1151-60.
244. Beck K, Javitt DC, Howes OD. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recent clinical studies. *Psychopharmacology* 2016; 233: 2425-28.
245. Goff D. Bitopertin: the good news and bad news. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 621-2.
246. D'Souza DC, Carson RE, Driesen N et al. Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 413-21.
247. Balu DT, Coyle JT. The NMDA receptor «glycine modulatory site» in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 109-15.
248. Zheng W, Cai DB, Yang XH et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2017; 92: 139-46.
249. Zakrocka I, Targowska-Duda KM, Wnorowski A et al. Influence of cyclooxygenase-2 inhibitors on kynurenic acid production in rat brain in vitro. *Neurotox Res* 2019; 35: 244-54.
250. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2013; 4: 169.
251. Ellaithy A, Younkin J, González-Maeso J et al. Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends Neurosci* 2015; 38: 506-16.
252. Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E et al. Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2005; 179: 303-9.
253. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 204-15.
254. Pillinger T, Rogdaki M, Mccutcheon RA et al. Altered glutamatergic response and functional connectivity in treatment resistant schizophrenia: the effect of riluzole and therapeutic implications. *Psychopharmacology* 2019; 236: 1985-97.
255. Farokhnia M, Sabzabadi M, Pourmahmoud H et al. A double-blind, placebo controlled, randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2014; 231: 533-42.
256. Anand A, Charney DS, Oren DA et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 270-6.
257. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10-4.
258. Mouchlianitis E, Mccutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 451-63.
259. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1H-MRS study (OPTi-MiSE). *Mol Psychiatry* 2018; 23: 2145-55.
260. Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry* 2014; 75: e11-3.
261. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr Bull* 2016; 42: 744-52.
262. Kennedy JA, Israel O, Frenkel A et al. Super-resolution in PET imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25: 137-47.
263. Song T-A, Chowdhury SR, Yang F et al. Super-resolution PET imaging using convolutional neural networks. Submitted for publication.
264. Mccutcheon R, Pillinger T, Mizuno Y et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* (in press).
265. Javitt DC, Carter CS, Krystal JH et al. Utility of imaging-based biomarkers for glutamate-targeted drug development in psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 11-9.
266. van den Heuvel MP, Scholtens LH, Kahn RS. Multiscale neuroscience of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 512-22.
267. Breakspear M. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat Neurosci* 2017; 20: 340-52.

DOI: 10.1002/wps.20693

Гендерная компетентность и укрепление психического здоровья

Jane Fisher Gender competence and mental health promotion. World Psychiatry 2020;19 (1):1;34-35.

Широко известна концепция культурной компетентности, которая охватывает как личные установки и поведение, так и общие практические стратегии, реализуемые в сфере услуг с учетом культуральных особенностей. Эта концепция постулирует ценности культурного разнообразия при соблюдении равенства прав получения медицинской помощи и развитие навыков эффективной работы в условиях культурального плюрализма как отдельных специалистов, так и учреждений, и систем.

Гендерная компетентность при этом не так широко распространена. Эта концепция включает составляющие: способность распознавать дискриминационные установки и формы поведения по отношению к гендеру; знания о гендерной политике и перспективах, направленных на уравнивание возможностей и перспектив; стратегии противодействия гендерным стереотипам в научной, учебной и клинической практике. Гендерная компетентность в здравоохранении способствует равенству при получении медицинской помощи.

Стереотипы – это приписываемые группам лиц качества, основанные на устойчивых представлениях по вопросам пола, этнической принадлежности, национальности, сексуальной ориентации и т. д. Гендерные стереотипы – это фиксированные убеждения и представления о характере, способностях и поведении человека, якобы зависящих от пола, ограничивающие как права, так и привилегии. Гендерные стереотипы способствуют проявлениям неравенства при получении привилегий или реализации возможностей как в частной, так и в общественной жизни, существенно влияя на все сферы взаимоотношений между людьми. Будучи привычными и неосознаваемыми, зачастую ограничиваясь одним словом или фразой, гендерные стереотипы могут приносить большой вред, если на них строятся прогнозы, попытки понимания или оценки человеческого поведения¹.

По всему миру женщины страдают, выполняя неоплачиваемую работу по дому или уходу за детьми, и имеют несопоставимо больший опыт жестокого обращения в детстве или насилия со стороны полового партнера. Женщины лишены возможности получить образование, самостоятельно зарабатывать и распоряжаться своими финансами. Такое положение является фактором риска нарушений психического здоровья женщин на протяжении всей жизни².

Гендерные стереотипы касаются не только традиционных взглядов о роли женщины в быту, воспитании детей или получении дохода, нередко проявления гендерных стереотипов в клинической практике, научной работе или инициативной деятельности в сфере общественного здоровья.

Стоит заметить, что принципы регулирования рабочей нагрузки для профилактики переутомления разработаны для большинства профессий, в том числе реализуемых при нерегулярном графике или вахтовом методе работы. Речь идет о предписании работы в максимально безопасное время, обязательном дополнительном отдыхе после ночных смен с достаточным для восстановления сил интервалом сна между сменами. В то же время гендерные стереотипы препятствуют осуществлению требований безопасности на рабочем месте и профилактики переутомления в тех случаях, когда рабочее место – дом, а работа заключается в уходе за детьми.

В исследовании Smith и Ellwood³ с помощью электронного записывающего устройства оценили время, посвященное

уходу за ребенком, и время сна среди матерей трехмесячных младенцев. Среднее количество кормлений за неделю составило 49 раз при продолжительности каждого кормления около 75 минут, кроме того, зафиксировано порядка 70 других случаев ношения / держания на руках / укачивания ребенка, средней длительностью 18 минут каждый, что составило в общей сложности более 82 часов работы по уходу в неделю. Сон матерей на протяжении недели, как правило, состоял из 18 эпизодов, каждый из которых длился около 3 часов. Качество сна снижалось в случаях частого пробуждения и безутешного плача ребенка. Среди женщин, обращавшихся в центры для несовершеннолетних родителей за помощью в воспитании беспокойных детей, в 80% наблюдений длительность сна составляла менее 6 из необходимых 24 часов отдыха за период предыдущей недели, при том, что у 91% этих женщин состояние соответствовало клиническим критериям значительного переутомления⁴.

Обычно клиницисты при оценке уровня адаптации интересуются качеством трудовой деятельности, уточняя такие вопросы, как «Работаете ли вы?», «Давно ли вы прекратили трудовую деятельность?», «Планируете ли вернуться к профессии?», то есть, по сути, классифицируя женщин как работающих (подразумеваемая работа вне дома) и неработающих⁵. Такой подход вскрывает гендерные стереотипы, согласно которым забота о детях не является работой, не несет социальной ценности и является обязанностью женщины, которой помогают мужчины. Женщины инкорпорируют распространенные стереотипы в общих ответах: «я не работаю» или «я просто мать».

Глобальной проблемой остается насилие в отношении женщин и девочек, хотя распространенность этого явления разнится по странам. Можно сказать, что насильственные нарушения прав женщин начинаются еще до их рождения и сохраняются на протяжении всей жизни, проявляясь на уровне бытовых, институциональных и общественных условий. Речь идет об умерщвлении плодов женского пола, сексуальном надругательстве над девочками, изуверствах с женскими половыми органами, насильственным требовании приданого, сексуальных домогательств и запугивании на работе, вовлечении в торговлю людьми, проституцию, насилию половых партнеров и многом другом. Особенно уязвимы женщины, принадлежащие к коренным народам, этническим или религиозным меньшинствам, занимающие низкое социально-экономическое положение, а также беженцы или вынужденные переселенцы⁶. Безусловно, последствия насилия или наблюдения насилия, особенно в семье, пагубны для психического здоровья. Всемирная организация здравоохранения рассматривает гендерное насилие как основную причину психических расстройств среди женщин⁷.

На протяжении большей части XX века насилие в отношении женщин практически не привлекало внимания и не признавалось ни клиницистами, ни политиками. Первые эпидемиологические исследования психических расстройств у женщин в послеродовой период были опубликованы в 1960-х гг. Трудности в отношениях с половым партнером оказались более распространены среди женщин с проблемами психического здоровья, но этот факт рассматривался в рамках реактивной депрессии у женщин, испытывающих трудности в исполнении их биологической роли и

считающих своих мужей бесполезными и непривлекательными⁸.

Первый систематический обзор фактических данных о связи между насилием со стороны полового партнера и послеродовыми нарушениями психического здоровья опубликован в 2013 году. Насилие, пережитое во время беременности, было связано с почти пятикратным увеличением антенатальной (ОШ (отношение шансов) = 5, 95% ДИ (доверительный интервал): 4,04–6,17) и послеродовой (ОШ = 4,36, 95% ДИ: 2,93–6,48) депрессии⁹. Большинство государств, включая обеспеченные ресурсами страны с высоким уровнем дохода, не смогли представить данные для этого обзора, поскольку их попросту не было.

Несмотря на приведенные данные, лейтмотивом в современной литературе выступает мнение, что проблемы психического здоровья женщин вызваны биологическими причинами и оказывают неблагоприятное воздействие на их партнеров, детей и семьи. Альтернативная интерпретация, заключающаяся в том, что их проблемы с психическим здоровьем могут быть следствием воздействия окружающей среды, приводится редко⁵.

Гендер-ориентированный подход к укреплению психического здоровья требуют признания гендер-ассоциированных рисков. Этот подход базируется на признании пагубного влияния гендерных стереотипов с последующей разработкой стратегий разработки исследований, сбора и интерпретации данных с соблюдением норм формулировок врачебных рекомендаций для консультативной работы и развития инициатив в рамках укрепления здоровья.

Гендерная компетентность требует четкого и целенаправленного рассмотрения прошлого опыта и нынешних трудностей в социальном и культурном контексте. Следовательно, гендерная компетентность направлена на осмысление и преодоление опыта дискриминации, межличностного насилия и обесценивания, а также на противодействие

внутренним предубеждениям о ролях, правах и обязанностях полов. Исследователи, клиницисты и специалисты общественного здравоохранения, поддерживающие эти стратегии и реализующие эти подходы, могут выступать мощной движущей силой изменений в социуме.

Jane Fisher

School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Australia (Австралия)

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

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

Спонсорскую поддержку автору оказывает стипендия Finkel Professional, финансируемая Finkel Foundation.

Библиография

1. Heesacker M, Wester SR, Vogel DL et al. J Couns Psychol 1999;46:483–95.
2. Fisher J, Herrman H, Cabral de Mello M et al. In: Patel V, editor; , Cohen A, editor; , Minas H, editor. (eds). Global mental health: principles and practice. New York: Oxford University Press, 2013:354–84.
3. Smith J, Ellwood M. Where does a mother's day go? Preliminary estimates from the Australian Time Use Survey of New Mothers. Canberra: Australian National University Australian Centre for Economic Research on Health, 2006.
4. Fisher JRW, Feekery CJ, Rowe–Murray HJ. J Paediatr Child Health 2002;38:140–5.
5. Fisher J, Rowe H, Wynter K et al. BMJ Open 2016;6:e009396.
6. Rees SJ, Fisher JR, Steel Z et al. JAMA Netw Open 2019;2:e193442.
7. Fisher J, Cabral de Mello M. In: Lindert J, editor. (ed). Violence and mental health. New York: Springer, 2015:133–52.
8. Pitt B. Br J Psychiatry 1968;114:1325–35.
9. Howard LM, Oram S, Galley H et al. PLoS Med 2013;10:e1001452.

DOI:10.1002/wps.20694

Взаимодействие с этническими меньшинствами при оказании психиатрической помощи

(Alegria M., Falgas-Bague I., Fong H. Engagement of ethnic minorities in mental health care. World Psychiatry 2020;19 (1);35-36.

Серьезная проблема общественного здравоохранения в форме неравенства при получении психиатрической помощи этническими меньшинствами представляется разрешимой и частично устранимой. Далее в статье мы изложим особенности взаимодействия врачей и пациентов (клиентов) в период клинической работы в случаях возникновения дискомфорта или признаков недоверия, когда врач и пациент относятся к разным социальным группам.

Предлагаемой руководством основано на принципах «пациент-ориентированного подхода» с целью усиления терапевтической инициативы и предотвращению преждевременного прекращения лечения. Надо признать, что рекомендации универсальны для работы со всеми клиентами, однако при оказании помощи представителям этнических меньшинств могут быть особенно полезны в силу того, что направлены на снижение влияния фактора социально-экономического неблагополучия и различий социальной идентичности между врачом и клиентом.

Многочисленные исследования показывают, что пациенты из этнических меньшинств с меньшей вероятностью начинают, продолжают или завершают лечение психических расстройств и синдромов зависимости, или придерживаются рекомендованных схем^{1,2}. Отстранение пациентов от

лечения может быть частично вызвано отсутствием подготовки клинициста, которая помогла бы преодолеть социальные барьеры, когда они чувствуют диссонанс с точки зрения воспринимаемого социального положения.

Социальное положение в этом контексте определяется как этническая, экономическая или политическая иерархия, которую клиенты и врачи систематически ощущают на основе объективных характеристик (например, возраста, пола, образования, дохода и рода занятий) и представлений о том, как другие оценивают, принимают их и/или считают с ними.

Ощущаемая разница в социальном положении между клиентом и клиницистом может усиливать предубеждения и предвзятость, снижать распознавание эмоций, когда клиницист не в состоянии понять точку зрения клиента.³ Поэтому наш первый навык, который надо обрести, заключается в использовании стратегий преодоления позиционных иерархий, связанных с присваиванием групповых характеристик, поспешными предположениями и безосновательным дисбалансом власти в отношениях, касающихся взаимодействия клиента и клинициста⁴.

Тактика совместного принятия решений во время клинического визита уравнивает власть и поощряет совместный

диалог между клиницистом и клиентом⁵, в который клиент привносит знания о своей болезни, а клиницист привносит знания о диагностике и лечении. Совместное принятие решений включает переговоры по общей повестке дня сессии («о чем нам было бы полезно поговорить?»), вовлечение клиента в принятие решений о лечении и обсуждение вариантов лечения и рекомендаций⁶.

Основной подход к достижению по-настоящему совместно-го принятия решений – это коучинг клиницистов, направленный на поощрение самоэффективности клиента, учет его точки зрения и помощь ему/ей в взвешивании плюсов и минусов его/ее возможностей. Динамика «клиницист–клиент» меняется от той, когда клиницист выступает в качестве «босса», к той, когда он в роли помощника или координатора. Мы призываем клиницистов использовать язык сотрудничества («мы», «нас», «давайте работать над этой проблемой вместе», «мы могли бы попробовать это») и избегать вербального доминирования (то есть когда клиницист или клиент произносит монолог, а не разделяет равный диалог), чтобы обозначить общую ответственность и власть в отношениях.

Обсуждая решения о лечении, интерпретируя поведение или события, клиницисты должны признать, что солипсическое представление своего мнения или трансляция «голых» медицинских фактов может ослаблять волю клиентов. Поэтому клиницисты должны выражать свои идеи достаточно сдержанно («может быть, другой способ мог бы...»; «я не знаю, прав ли я в этом, но есть возможность...»). Это позволяет клиентам принимать, отвергать или изменять идеи клинициста, а клиницисту быть восприимчивее к точке зрения клиента.

Второй навык – это способность сосредоточить цели лечения на том, что важно для клиента, основываясь на его/ее выражаемых заботах⁷ («как вы понимаете свою проблему?», «что эта проблема значит для вас?», «как ты думаешь, в чем причина этой проблемы?»). Оказывая помощь представителям этнических меньшинств, мы начинаем каждый сеанс с того, что спрашиваем клиентов, на чем они хотят сосредоточиться, чтобы содержание сеанса, включая упражнения и развитие качеств, было адаптировано к их насущным проблемам.

Использование фраз клиента при формулировании проблемы помогает как клиницисту, так и клиенту увидеть проблему глазами клиента. Например, когда клиент заявляет, что испытывает отвращение к самому себе при употреблении наркотиков, клиницист напоминает ему, что ранее он заявлял, что наркотики помогали ему чувствовать себя уверенно и стабильно, и обращает фокус внимания к тому, что употребление наркотиков – потенциально нездоровое средство совладания с трудными обстоятельствами.

В сфере охраны психического здоровья несовершеннолетних одной из ошибок, которая может помешать сосредоточиться на проблемах клиента, является работа, основанная на иерархии поколений с опорой только на мнение родителей о том, что они видят главной проблемой, без учета точки зрения ребенка. Врачи должны обращаться непосредственно к детям и спрашивать об их проблемах. Этот подход направлен на то, чтобы разделить общий взгляд на проблему, с упором на переживания клиента.

Третий навык клиницистов состоит в том, чтобы быть готовым объяснить клиентам, кто они такие, поделиться с клиентами частью своей социальной идентичности и попросить клиентов сделать то же самое. Например, во время клинического визита врач может поделиться тем, что ему нравится делать или о чем он мечтал, когда переезжал в США. В свою очередь, врач может задать клиенту вопросы, подчеркивающие важность социальной идентичности клиента («Вы хотите поговорить о ваших татуировках и о том, что они означают, как вы ранее упоминали?»).

Такой обмен опытом может способствовать изучению культурного, межличностного или социального мировоззрения клиентов и механизмов защитного поведения, что может пролить свет на то, как клиент понимает свои проблемы и какие решения приемлемы. Эти стратегии также могут помочь клиницистам избежать ошибок и построить доверие, основанное на совместном понимании того, что могут означать слова, поведение или действия клиента.

Мы признаем, что преграды при оказании психиатрической помощи представителям этнических меньшинств, для них и для лечащего их клинициста могут быть по своей природе как поведенческими, так и структурными. Для преодоления указанных барьеров подчас требуются значительные когнитивные усилия либо увеличение длительности терапии в условиях нехватки ресурсов, в которых обслуживаются представители этнических групп. Плодотворному взаимодействию препятствуют такие поведенческие барьеры как стигматизация, предвзятость, предрассудки и расовая/этническая дискриминация^{1,2,8}.

К структурным преградам конструктивного взаимодействия относятся языковой барьер, ограниченное количество приемов и низкое качество услуг^{1,2,8}. Кроме того, нужно учитывать индивидуальные факторы (например, социально-экономический статус, самоэффективность, медицинскую грамотность), организационные факторы (например, государственную политику) и социальные факторы (например, нормы, принятые в некоторых социумах и общинах), а также сочетание указанных факторов, и совокупность их влияния на оказание помощи⁹. Усилия по улучшению взаимодействия при оказании психиатрической помощи должны быть направлены на устранение как поведенческих, так и структурных барьеров.

Клиницисты могут применять эти рекомендации на практике, но для укрепления этих стратегий в психиатрических учреждениях необходимы системные изменения. Системные изменения подразумевают включение мероприятий по вовлечению в процесс обучения и лечения врачей, возможности гибких способов предоставления услуг (например, по телефону или в неклинических условиях) и интеграцию управления психиатрической помощью для решения социальных детерминант здоровья.

Привлечение клиентов из этнических меньшинств требует от клиницистов построения клинического визита на основании эгалитарного сотрудничества, которое бы удовлетворяло потребности клиентов, давало им возможность принимать решения и усиливало важность их мнения в процессе лечения.

Margarita Alegria¹, Irene Falgas-Bague¹, Hiu-fai Fong²

¹Disparities Research Unit, Harvard Medical School, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA (США)

²Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston MA, USA (США)

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

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

Библиография

1. Chartier K, Caetano R. *Alcohol Res Health* 2010;33:152-60.
2. Derr AS. *Psychiatr Serv* 2016;67:265-74.
3. Galinsky AD, Magee JC, Inesi ME et al. *Psychol Sci* 2006;17:1068-74.
4. Keltner D, Gruenfeld DH, Anderson C. *Psychol Rev* 2003;110:265-84.
5. Durand M-A, Carpenter L, Dolan H et al. *PLoS One* 2014;9:e94670.
6. Alegria M, Polo A, Gao S et al. *Med Care* 2008;46:247-56.
7. Thornton RLJ, Powe NR, Roter D et al. *Patient Educ Couns* 2011;85:e201-8.
8. Cabral RR, Smith TB. *J Couns Psychol* 2011;58:537-54.
9. Carman KL, Dardess P, Maurer M et al. *Health Aff* 2013;32:223-31.

DOI:10.1002/wps.20695

Упрочнение сотрудничества для улучшения доступа к психиатрической помощи в глобальном масштабе

Unützer J, Carlo AD, Collins PY. Leveraging collaborative care to improve access to mental health care on a global scale. *World Psychiatry* 2020;19(1):36-37.

В большинстве стран мира для удовлетворения спроса в области психического здоровья недостаточно специалистов. Особенно остро ощущается нехватка психиатров, обладающих необходимой квалификацией для лечения пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями, диагностики сложных коморбидных состояний и подбора терапии. Как и во многих видах неравенства в области здравоохранения, эта нехватка непропорционально выражена в районах с низким уровнем доходов, сельских и малообеспеченных местностях. Чтобы оценить масштаб проблемы, стоит сказать, что в странах с высоким уровнем дохода психиатров более чем в 100 раз больше, чем в странах с низким уровнем дохода¹.

Растущее осознание глобальной нужды в услугах в области психического здоровья привело к проведению ряду мероприятий по расширению охвата населения психиатрической помощью путем налаживания партнерских отношений с медицинскими работниками других профилей, главным образом в сфере первичной медико-санитарной помощи. Существует богатая история внедрения и оценки таких стратегий, которые часто называют «интеграцией психического здоровья», «интеграцией психосоциального здоровья» или просто «комплексной помощью».

Некоторые стратегии интеграции фокусируются на координации и коммуникации между психиатрами и специалистами первичной медицинской помощи (координированная помощь), другие – на наличии сразу двух специалистов в одном пространстве (совместная помощь). Тем временем другие модели акцентируют внимание на принципах популяционного здоровья и включают систематическую коммуникацию и координацию персонала, работающего совместно для удовлетворения всех потребностей каждого пациента в медицинской помощи (полностью интегрированная помощь).

Одна из таких моделей – «совместная помощь» (collaborative care) – осуществляется в учреждениях первичного звена медицинской помощи и включает в себя совместное выполнение задач и оказание услуг группой специалистов здравоохранения для оказания лично ориентированного, основанного на принципах доказательной медицины лечения распространенных психических расстройств, таких как депрессия и тревога.

В частности, принцип совместного ухода подразумевает обученного менеджера по охране психического здоровья для проведения оценки и сбора данных с помощью общеизвестных инструментов скрининга, таких как опросник состояния здоровья (уровня депрессии) пациента-9 (PHQ-9), и обеспечивает научно обоснованные психологические интервенции, такие как мотивационное интервью, поведенческая активизация и совершенствование проблемно-решающих навыков. Данные менеджеры способствуют проведению длительной психофармакотерапии, назначаемой специалистами первичной медицинской помощи, и ее коррекции в динамике под руководством психиатра-консультанта, который является сотрудником этого учреждения или находится в другом месте и подключается с помощью телемедицинских технологий.

В научно обоснованных программах совместной помощи клинические результаты отслеживаются с помощью электронного реестра, и менеджеры поддерживают регулярный

контакт с пациентами, чтобы убедиться, что никто не выпадает из-под наблюдения. Во время регулярных осмотров психиатр-консультант и менеджер по охране психического здоровья оценивают всю выборку наблюдаемых пациентов, сосредотачивая внимание на тех, кто представляет диагностические сложности или не демонстрирует ожидаемой положительной динамики. Психиатры-консультанты дают диагностические и лечебные рекомендации менеджеру, который вместе со специалистами первичного звена работает над выполнением этих рекомендаций. Пациенты, состояние которых не улучшается, могут быть направлены на очное или виртуальное психиатрическое обследование или в дополнительные специализированные психиатрические, соматические или социальные службы по клиническим показаниям. Коллективная группа по уходу регулярно взаимодействует с первичным звеном медицинской помощи для предоставления актуальной информации о ходе лечения и внесения необходимых корректировок в план лечения.

Хотя первоначально принцип совместной помощи изучался в рамках первичной медико-санитарной помощи² в отношении депрессии, с тех пор он был оценен в более чем 80 рандомизированных контролируемых исследованиях (в основном в США и других странах с высоким уровнем дохода) и для других распространенных психических расстройств^{3,4}, и подавляющее большинство исследований показали, что этот подход по эффективности превосходит обычную помощь.

По данным Центра передовых решений в области интеграции психического здоровья (Advancing Integrated Mental Health Solutions, AIMS) при университете штата Вашингтон, научно обоснованная совместная помощь включает в себя пять основных принципов: коллективная помощь, ориентированная на пациента, помощь крупным группам населения, лечение на основании принципов доказательной медицины и ответственности⁵. В дополнение к их применению в хорошо контролируемых экспериментальных условиях, программы совместной помощи, которые следуют этим основным принципам, были успешно приняты во многих странах мира, включая страны с низким уровнем дохода и регионы с ограниченным доступом к специалистам в области психического здоровья на местах.

Несмотря на то, что модель совместного ухода является высокоэффективной и надежной для различных условий здравоохранения, она не лишена недостатков, связанных с реализацией и стабильностью. Как и другие мероприятия служб здравоохранения, которые впервые изучаются в хорошо обеспеченных ресурсами и хорошо контролируемых условиях, они могут испытывать значительные «перепады напряжения» при реализации в реальных условиях без пристального внимания к качеству исполнения или соблюдению основных принципов, изложенных выше.

Все больше данных литературы сосредоточено на применении модели совместной помощи в странах с низким и средним уровнем дохода, и в недавних докладах был отмечен ряд препятствий, таких как отсутствие технологических ресурсов или надежных источников электроэнергии, недостаточная координация деятельности правительства или системы здравоохранения, стигматизация психического здоровья, нехватка квалифицированных работников, недостаточная поддержка со стороны местных лидеров, от-

существование доступа к лекарствам и проблемы финансирования^{7,8}. Для успешного осуществления этой модели необходима организованная система первичной медико-санитарной помощи, которая способна не только решать острые медицинские проблемы, но и оказывать постоянную помощь при хронических или рецидивирующих заболеваниях.

Несмотря на наличие сложностей, модель совместной помощи остается одним из наиболее изученных и эффективных подходов к улучшению доступа к психиатрической помощи во всем мире. В ряде недавних исследований были определены стратегии преодоления общих барьеров для внедрения и стабилизации подхода, такие как мобилизация и использование существующих ресурсов сообщества, взаимодействие с мировыми общественными деятелями и формирование концепции интеграции психического здоровья в качестве пути совершенствования системы здравоохранения в целом⁸.

В ряде исследований была продемонстрирована целесообразность оказания психиатрической помощи населению с использованием подобных моделей в странах с низким и средним уровнем дохода, в т.ч. программ "Улучшение психиатрической помощи (Programme for Improving Mental Health Care, PRIME)" и "Формирование системы психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода (Emerging Mental Health Systems in Low- and Middle-Income Countries, EMERALD)" на примере некоторых регионов Африки и Азии⁹.

Таким образом, модель совместной помощи имеет большую доказательную базу об эффективности для лечения распространенных психических расстройств в различных учреждениях первичной медико-санитарной помощи. В условиях острой нехватки психиатров по всему миру ин-

терес к способам оптимизации ограниченных ресурсов и привлечения специалистов в области психического здоровья туда, где они наиболее необходимы, растет. Хотя до настоящего времени большинство исследований по вопросам совместной помощи проводилось в странах с высоким уровнем дохода, в последних данных литературы есть основания предполагать, что общие барьеры могут быть преодолены и что этот подход может быть успешно адаптирован и внедрен в условиях ограниченных ресурсов.

**Jürgen Unützer¹, Andrew D. Carlo¹,
Pamela Y. Collins^{1,2}**

¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Washington, WA, USA (CIIA)

²Department of Global Health, University of Washington, Washington, WA, USA (CIIA)

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

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

Библиография

1. World Health Organization. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Unützer J, Katon W, Callahan CM et al. JAMA 2002;288:2836-45.
3. Archer J, Bower P, Gilbody S et al. Chichester: Wiley, 2012:2-4.
4. Thota AB, Sipe TA, Byard GJ et al. Am J Prev Med 2012;42:525-38.
5. AIMS Center. Principles of collaborative care. <https://aims.uw.edu>.
6. Patel V, Belkin GS, Chockalingam A et al. PLoS Med 2013;10:e1001448.
7. Thornicroft G, Ahuja S, Barber S et al. Lancet Psychiatry 2019;6:174-86.
8. Acharya B, Ekstrand M, Rimal P et al. Psychiatr Serv 2017;68:870-2.
9. Lund C, Tomlinson M, Patel V. Br J Psychiatry 2016;208(Suppl. 56):s1-3.

DOI:10.1002/wps.20696

Роль новых технологий в оценке динамики психопатологии и оказания аналитически обоснованной помощи молодым людям

Hickie IB. The role of new technologies in monitoring the evolution of psychopathology and providing measurement-based care in young people. World Psychiatry 2020;19(1):38-39.

Двумя важнейшими инновациями в клинической психиатрии за последнее десятилетие стали развертывание программ раннего вмешательства, ориентированных на молодежь, и разработка системы стадирования для терапевтических вмешательств и патофизиологических исследований^{1,2}. Они вовлекают молодежь в активную психиатрическую помощь, продвигают стратегии вторичной профилактики и обеспечивают платформу для более углубленных клинических исследований.

Данные нововведения непосредственно связаны с эпидемиологическими данными, т. к. известно, что большинство психотических синдромов и расстройств настроения манифестируют в подростковом возрасте, ассоциированы с проблемами социальной и образовательной дезадаптации и другими формами рискованного поведения (в частности, суицидальные мысли и поведение, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами)³.

Критики этих нововведений подчеркивают возможные негативные последствия, включая преждевременное установление диагнозов, неоправданное воздействие лекарств и нецелевое использование специализированных ресурсов здравоохранения. Истинная ценность этих разработок мо-

жет быть определена только путем углубленной долговременной оценки соответствующих клинических, социальных и профессиональных исходов⁴. Для наиболее затронутых лиц, их семей и опекунов это означает обязательное серьезное долгосрочное взаимодействие с организациями, оказывающими помощь, в рамках которого собираются соответствующие данные.

Для проведения содержательного анализа нам необходимо детальное отслеживание данных в течение 5–15 лет после начала заболевания (т. е. от подросткового возраста до 30 лет). Также требуется согласование данных, получаемых из нескольких источников (отдельных лиц, членов семьи и опекунов, врачей, а также других медицинских работников и связанных с ними социальных, образовательных и трудовых организаций).

Методы сбора данных требуют высокоперсонализированных и гибких подходов, так что большая часть сведений собирается не только в ключевых периодах биологического или социального развития, но и тогда, когда молодой человек подвергается серьезному новому фактору риска, переносит серьезное ухудшение состояния или проходит эффективное лечение.

Ранее такие чувствительные лонгитюдные исследования и инновационная клиническая практика опирались в основном на когортные исследования, проводимые в узкоспециализированных клинических центрах. Кроме того, эти исследования требовали больших инвестиций в обученный исследовательский персонал, но обычно приводили лишь к ограниченному числу точек ввода данных в течение болезни. Эти традиционные методы недостаточны для моделирования всех возможных траекторий, которые определяются в течение ключевых периодов развития⁵.

Итак, можно ли в XXI веке улучшить качество этих фундаментальных услуг сферы здравоохранения^{4,6} и провести такие важные клинические и связанные с ними патофизиологические исследования на должном уровне? Поскольку теперь у нас есть инструменты цифровых технологий, ответ может быть утвердительным⁶. В настоящее время можно получить доступ к цифровой инфраструктуре в сочетании с системами безопасности, конфиденциальности и этическими рамками для оказания как расширенной клинической помощи, так и проведения долгосрочных исследований.

С использованием персональных цифровых технологий можно регулярно собирать как субъективные, так и объективные данные от молодых людей, дополнительную информацию от семей и опекунов и быть связанными с интеллектуальными информационными системами сферы здравоохранения. Мы продемонстрировали, что, когда эти инструменты разрабатываются совместно с молодежью и реализуются в рамках подлинно этически ориентированных партнерств, они обладают способностью к широкому охвату соответствующих групп населения⁶.

В нашей собственной клинической работе мы подчеркнули способность таких технологических подходов отслеживать одновременно несколько дименсий (например, тип заболевания, стадию и течение; социальную и профессиональную функцию; суицидальные мысли и поведение; физическое здоровье; употребление алкоголя и других психоактивных веществ)⁴. Связь клинического наблюдения с мобильными персональными технологиями, которые собирают дополнительные объективные данные, добавляет глубины этим подходам^{7,8}.

Таким образом, впервые мы можем отследить – в реальном времени, в мельчайших деталях и в масштабе – процесс манифестации психопатологии у молодых людей. Группа населения, представляющая наибольший интерес, может включать тех, кто обращается за медицинской помощью, а также тех, кто находится «в зоне риска» (из-за воздействия известных генетических, семейных или экологических факторов риска). Можно непосредственно наблюдать за изменением паттернов соответствующих симптомов, синдромных кластеров, связанных поведенческих нарушений (например, употреблением алкоголя или психоактивных веществ; самоповреждением или суицидальным поведением) или физиологических маркеров (например, 24-часовыми паттернами двигательной активности)⁸. Такие паттерны у людей из групп риска или у уже больных людей можно затем сравнить с данными лиц из контрольной группы, которая проходит через тот же самый период развития.

Данные, полученные в результате таких мероприятий, открывают широкие возможности для выхода за рамки тех упрощенных или диагностически изолированных подходов, которые характеризовали многие предыдущие клинически ориентированные когортные или большие популяционные исследования. В сочетании с другими мощными стратегиями (например, генетическими, лонгитудинальными близнецовыми, семейными исследованиями, оценкой клинических вмешательств в параллели с нейробиологическими показа-

телями), а также новыми подходами к анализу данных⁵ вполне вероятно, что мы сможем выйти за рамки нашего нынешнего пространного описательного подхода и наметить гораздо более четкие механизмы возникновения и течения основных аффективных и психотических синдромов.

В наших исследованиях этот процесс сбора персональных данных (и любая последующая передача третьим лицам или консолидация в рамках любого другого деидентифицированного набора данных) контролируется самим молодым участником. Однако при наличии соответствующих разрешений он может подключен к интеллектуальным системам здравоохранения. Это имеет реальное преимущество в обеспечении технической базы для надлежащего и аналитически обоснованного ухода в реальном времени. Когда каждое новое решение о лечении принимается совместно и на основе общих и высоко персонализированных данных, может быть реализован потенциал улучшения долгосрочных клинических и функциональных результатов. Кроме того, количество молодых участников таких мероприятий по сбору данных значительно расширяется, когда мы сосредотачиваемся, во-первых, на обеспечении оптимального ухода и, во-вторых, на углублении нашего понимания сложных траекторий развития болезни.

Эта деятельность может осуществляться не только в больших масштабах, но и в самых различных условиях. Важно отметить, что цифровые технологии – это не просто роскошный инструмент богатой молодежи в развитых странах. Поскольку телекоммуникационная инфраструктура в настоящее время является важным компонентом экономического и социального развития в большинстве стран, она быстро становится повседневной частью жизни в большинстве регионов мира. Как было признано на Всемирном Экономическом Форуме⁹, до тех пор, пока учитываются проблемы этики, равноправия и конфиденциальности, они являются наиболее вероятными инструментами для обеспечения эффективной психиатрической помощи не только молодым людям в период пика заболеваемости психическими расстройствами, но и всем восьми миллиардам человек в мире.

Ian B. Hickie

Brain and Mind Centre, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney Central Clinical School, Sydney Australia (Австралия)

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

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

Библиография

1. McGorry PD, Goldstone SD, Parker AG et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:559-68.
2. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
3. Merikangas KR, He JP, Burstein M et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:980-9.
4. Hickie IB, Scott EM, Cross SP et al. *Med J Aust* 2019;211(Suppl. 9):S4-11.
5. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:528-34.
6. Hickie IB, Davenport TA, Burns JM et al. *Med J Aust* 2019;211:S3-39.
7. Insel TR. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
8. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
9. World Economic Forum. Empowering 8 billion minds. Enabling better mental health for all via the ethical adoption of technologies. Geneva: World Economic Forum, 2019.

DOI:10.1002/wps.20697

В поисках эутимии

Giovanni A. Fava¹, Jenny Guidi²

¹Department of Psychiatry, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, NY, USA;

²Department of Psychology, University of Bologna, Bologna, Italy

Перевод: Т.И. Шишкова (Москва)

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

Fava G. A., Guidi J. The pursuit of euthymia. World Psychiatry. 2020;19(1): 40-50.

Резюме

Психиатры в своих клинических суждениях нередко отмечают и положительные характеристики пациента, но следует признать, что современные подходы к диагностике и лечению фокусируются в основном на проявлениях дисфункции. Эутимия – трансдиагностический конструкт, который описывает состояние позитивного аффекта и психологического благополучия, основанное на гармоничном взаимодействии всех психических сил (гибкости), целостном взгляде на жизнь, направляющем эмоции и действия индивида к достижению желаемого в будущем (последовательности) и способности сопротивляться стрессу (резилентность, устойчивость к фрустрации и тревоге). Все больше данных свидетельствует, что подход к оценке эутимии и ее компонентов имеет серьезное значение в клинической практике. В порядок клинической оценки, который включал бы макроанализ и стадирование, могут быть включены конкретные инструменты (клинические интервью и опросники). Возможно, следует расширить круг расстройств, в индивидуальный лечебный план для которых входит стремление к эутимии, также воспринимая эту терапевтическую стратегию как трансдиагностическую. В ходе рандомизированных контролируемых клинических испытаний благополучия (таких как терапия, ориентированная на благополучие, когнитивная терапия, основанная на осознанности, терапия принятия и ответственности). Полученные данные указывают на то, что процветанию и резилентности могут способствовать определенные вмешательства, направленные на формирование позитивной оценки самого себя, ощущения непрерывного роста и развития, убежденности в том, что жизнь имеет цель и значение, а также удовлетворенности отношениями, способности эффективно распределять время и становление чувства самоопределения.

Ключевые слова: эутимия, психологическое благополучие, резилентность, психическое здоровье, психометрия, позитивная психология, терапия, ориентированная на благополучие, когнитивная терапия основанная на осознанности, терапия принятия и ответственности.

Около шестидесяти лет назад М. Jahoda опубликовала необычную книгу о позитивном подходе к психическому здоровью¹. Она отрицала, что «целесообразно определять концепцию психического здоровья через отсутствие заболеваний. Более плодотворной представляется идея описать позитивные аспекты психического здоровья и подчеркнуть, что отсутствие болезней является для него необходимым, но не достаточным критерием»¹.

Она предложила следующие критерии позитивного психического здоровья: автономия (регуляция поведения из внутреннего источника), способность контролировать события, удовлетворительное взаимодействие с другими людьми и средой, индивидуальный стиль и темп личностного роста, развития или самореализации, а также отношение человека к его/ее собственному «я» (самовосприятие/принятие). В книге особо отмечалось, что интересы исследователей в области психического здоровья резко смещены в сторону психологической дисфункции¹.

Лишь спустя много лет, в результате нескольких разработок, предложенных в конце 1990-х годов, обозначилась тенденция к изменению этого дисбаланса.

Во-первых, С. Ryff² представил методику оценки критериев, предложенных Jahoda, – Шкалы самооценки пси-

хологического благополучия (PWB). Анкетирование показало, что признаки психического неблагополучия (например, при большом депрессивном расстройстве) и психологического благополучия взаимосвязаны, но в целом являются скорее независимыми показателями^{3,4}. Это означает, что некоторые люди могут одновременно иметь высокие показатели психического благополучия и неблагополучия, а другие – низкое психологическое благополучие при наличии серьезного психического расстройства, или высокие показатели психологического благополучия при его отсутствии.

Кроме того, клинические исследования поставили под сомнение наивную концептуализацию, в которой психологическое благополучие и дистресс исключают друг друга (т. е. мнение, что благополучие есть отсутствие дистресса и появляется при устранении дистресса). Пациенты с различными психическими расстройствами, которые с точки зрения психиатрических симптомов находились в ремиссии, все еще демонстрировали низкие показатели психологического благополучия по сравнению со здоровыми участниками группы контроля^{5,6}.

Во-вторых, было установлено, что снижение психологического благополучия – существенный фактор риска возникновения и рецидива психических

расстройств, таких как депрессия^{7,8}. То есть, определение выздоровления должно включать критерии психического благополучия⁹. Все более распространенной становится точка зрения, что вмешательства, помогающие человеку выйти из негативного состояния, приводят не к полному выздоровлению, а к некой нейтральной позиции⁹. Jahoda¹ в свою очередь предположила, что полное выздоровление может быть достигнуто с помощью специальных вмешательств, направленных на восстановление или повышение уровня психологического благополучия.

Третьим фактором стал возросший интерес исследователей к концепции позитивного психического здоровья¹⁰. Выдвинуто множество концепций, как то наличие у человека сильных сторон (в противоположность отсутствию слабостей), включая психологическую зрелость, преобладание положительных эмоций, субъективное благополучие и устойчивость¹⁰.

Вероятно, наиболее весомый вклад в популяризацию концепции психологического благополучия внесло движение позитивной психологии, инициированное Американской психологической ассоциацией в 2011 году, которому удалось за короткое время оказать огромное влияние на психологию и общество в целом. Это движение пропа-

гандировало идею, что в психологии необходимо учитывать как позитивные, так и негативные аспекты, — позже это положение было распространено и на психиатрию¹². Тем не менее, это движение вызвало значительную критику^{13, 14}. Позитивная психология сформировалась во внеклинической среде, и неудивительно, что ее упрощенный подход (счастье и оптимизм, чем больше, тем лучше) вступал в противоречие с трудностями клинической реальности^{13, 14}.

Несмотря на развитие этих идей, концепция психологического благополучия до сих пор мало влияла на клиническую практику. Цель этого обзора — проиллюстрировать, что внимание клиницистов к концепции психологического благополучия требует структурированного и всеобъемлющего взгляда, возможно, в рамках концепции эутимии¹⁵, а также конкретных подходов к диагностике и лечению. Такой подход открывает многообещающие перспективы для лечебной и профилактической работы.

ЭУТИМИЯ КАК ИНТЕГРАТИВНАЯ КОНЦЕПЦИЯ

В 1991 году Garamoni и соавторы¹⁶ предположили, что здоровое функционирование характеризуется оптимальным балансом позитивных и негативных когнитивных и аффективных состояний, в то время как психопатология определяется отклонениями от этого баланса. Лечение психиатрических симптомов может улучшить психическое самочувствие, и, действительно, шкалы, ориентированные на психологическое благополучие, оказались более чувствительными к эффектам фармакотерапии, чем шкалы, которые оценивают симптомы¹⁷. В свою очередь, изменение уровня психологического благополучия может повлиять на интенсивность психиатрической симптоматики^{18, 19}.

Чрезмерно выраженные положительные эмоции также могут неблагоприятно сказаться на состоянии индивида¹³, они относятся скорее к сфере психических расстройств и нарушений функционирования, чем к аспектам психологического благополучия.

У разных людей оптимальное и гармоничное сочетание различных факторов благополучия может отличаться в зависимости от личностных качеств, социальной роли, культурного и социального контекста. В Таблице 1 отражен полярный характер дименсий, предложенных Jahoda и Riff²⁰. Таким

образом, оценка позитивных аффектов и когнитивных должна проводиться в рамках интегративной теории, которой и могла бы послужить концепция эутимии.

Термин «эутимия» имеет греческое происхождение и состоит из корней *eu* — «хороший» и *thymos* — «душа». Последний корень имеет при этом несколько значений: жизненная энергия; чувство или страсть; воля, желание и склонность; мысль и разум. Интересно также, что соответствующий глагол (*euthymeo*) означает одновременно «я счастлив, я в хорошем настроении», «я делаю других людей счастливыми» и «я успокаиваю и ободряю».

Определение эутимии обычно приписывается Демокриту: свойство тех, кто удовлетворен имеющимся, не обращая внимания на людей, которым завидуют и которыми восхищаются, и наблюдая за жизнью тех, кто страдает и все же терпит²¹. Это состояние спокойного удовлетворения, баланса эмоций, который побеждает все тревоги.

Латинский философ Сенека перевел греческий термин *euthymia* как *tranquillitas animi* (состояние внутреннего спокойствия и удовлетворенности) и связал его с психологическим благополучием, которому можно научиться. Чувствовать счастье недостаточно, чтобы быть счастливым, нужно иметь *felicitatis intellectus*, то есть знать, что ты счастлив. Плутарх, который работал над синтезом греческой и латинской культуры, подверг критике концепцию эутимии в представлении Эпикура, то есть отрешенности от всего происходящего вокруг. Он подчеркивал, что изменения настроения и неблагоприятные жизненные ситуации могут также многому научить.

В психиатрической литературе термин «эутимия» означает, в сущности, отсутствие значимого дистресса. Тот момент в течении аффективного расстройства, когда пациент не соответствует определению депрессии или мании по оценкам диагностических шкал или критериев, называется состоянием эутимии. Пациенты с биполярным расстройством проводят около половины времени жизни в депрессии, мании или смешанных состояниях²². Все остальное время описывается как эутимический период^{23–27}. Тем не менее в исследованиях с лонгитюдным дизайном у них фиксируются значительные колебания уровней психологического дистресса. Можно предположить, что заболевание все еще активно и в периоде «эутимии» варьируется лишь его интенсивность²⁸. Таким образом, термин «эутимия» представляется относитель-

но этих подпороговых бессимптомных периодов сомнительным²⁸.

Аналогичные соображения применимы к использованию термина «эутимия» при униполярной депрессии и дистимии. В этом случае также уместно говорить, что эутимия определяется исключительно в отрицательных терминах²⁹, как отсутствие аффективных симптомов определенной интенсивности, а не как наличие специфических положительных характеристик, которые описывали бы здоровое состояние⁹.

Общие принципы концепции, которую выдвинула Jahoda¹, тесно связаны с понятием эутимии. Свою концепцию она определила как интегративную, включающую гармоничное взаимодействие всех психических сил (гибкость), целостный взгляд на жизнь, направляющий эмоции и действия индивида к достижению желаемого в будущем (последовательность) и способность сопротивляться стрессу (резилентность*, устойчивость к фрустрации и тревоге). Это не просто очередное (и бесполезное для клинической работы) описание состояния, избегающего излишеств и крайностей. Именно эти механизмы помогают индивиду построить различные аспекты психологического благополучия к меняющимся потребностям.

В последние десятилетия интерес к концепциям гибкости и резилентности, предложенным Jahoda¹, все возрастает. Психологическая гибкость рассматривается³⁰ как способность: распознавать ситуационные требования и приспосабливаться к ним; изменить свои убеждения, если они ставят под угрозу личностное или социальное функционирование; поддерживать баланс между важными сферами жизни; демонстрировать последовательность в поведении и отстаивании ценностей. Напротив, отсутствие гибкости повышает риск депрессии, тревоги и в целом создает склонность испытывать негативные эмоции при меньшей провокации, с большей интенсивностью и частотой, а также на протяжении более длительных периодов времени — что соответствует рубрике «невротизм»³⁰.

Резилентность (сопротивляемость, *resilience*) — это способность поддерживать состояние психологического благополучия перед лицом жизненных трудностей и восстанавливаться после них³¹. Для человека, который подвергся действию неблагоприятных факторов, наличие признаков психологического благополучия является более строгим критерием оценки, чем отсутствие признаков заболевания или иного

* В данной статье термин «резилентность» используется для перевода англоязычного термина «*resilience*», который еще не имеет устоявшегося русскоязычного перевода (прим. редактора)

Таблица 1		
Нарушенная способность	Сбалансированное состояние	Чрезмерные проявления
Способность контролировать события		
Не справляется с повседневными обязанностями; чувствует, что не может улучшить ситуацию; не видит возможностей.	Уверен, что контролирует происходящее; пользуется предоставляющимися возможностями; выбирает наиболее подходящее в соответствии со своими потребностями.	Берет на себя трудноразрешимые задачи; неспособен отдыхать и получать положительные эмоции; чрезмерно вовлечен в домашние и рабочие дела.
Личностный рост		
Ощущает, что остановился в развитии; не замечает изменений со временем; чувствует, что устал от жизни, и не интересуется ей.	Чувствует, что находится в постоянном развитии; замечает результаты работы над собой и личностного роста; открыт новому опыту.	Неспособен проработать негативный опыт прошлого; придерживается иллюзорных убеждений, прямо противоречащих реальности; задает нереалистичные стандарты и цели.
Жизненные цели		
Не чувствует в жизни смысла; не ставит целей, не представляет свою жизненную траекторию.	Имеет жизненные цели и чувствует значимость событий настоящего и прошлого.	Имеет нереалистичные надежды и ожидания; постоянно недоволен собственными усилиями и не может распознать собственные ошибки.
Автономия		
Чрезмерно озабочен суждениями и ожиданиями других; в принятии важных решений полагается на их мнение.	Независим; может сопротивляться давлению общества; в регуляции поведения исходит из личных стандартов.	Не уживается с людьми, неспособен работать в команде, учиться у других; не может попросить о помощи и совете.
Самопринятие		
Испытывает неудовлетворенность собой; с разочарованием вспоминает события прошлого; хотел бы быть другим человеком.	Принимает собственные положительные и отрицательные качества, воспринимает прошлое позитивно.	С трудом признает собственные ошибки; склонен винить во всех проблемах других.
Позитивные отношения с окружающими		
С трудом открывается другим, мало близких и доверительных отношений.	Строит близкие и доверительные отношения с другими; заботится о благосостоянии близких; осознает взаимность человеческих взаимоотношений.	Приносит в жертву собственные интересы ради других; из-за низкой самооценки и чувства никчемности склонен ко всепрощению.

негативного поведенческого исхода (что подразумевается на данный момент стандартами). Примером могут служить истории людей, которые возвращаются к состоянию психологического благополучия после депрессии, а также способность поддерживать психическое равновесие в случае тяжелого или хронического заболевания. Таким образом, резилентность трактуется как протяженный во времени и динамический процесс, связанный с концепцией жизненного процветания. Вести осмысленную жизнь, стремиться к некой цели, формировать качественные отношения с другими – ряд способностей, которые влияют также и на физиологические основы здоровья³². Напротив, субъективное ощущение некомпетентности (будто вы заблокированы, находитесь в ловушке из-за неспособности запланировать или инициировать действия, необходимые для достижения цели) противопоставляется концепции резилентности³³. Люди, которые считают себя некомпетентными, неуверенны и нерешительны в отношении своих целей и жизненной траектории.

Fava и Besh¹⁵ определили состояние эутимии как комбинацию следующих признаков (Рисунок 1):

- Отсутствие аффективных расстройств, которые относились бы к соответствующим диагностическим ка-

тегориям. Если индивид имеет аффективное расстройство в анамнезе, в данный момент он должен находиться в состоянии полной ремиссии. Чувство грусти, беспокойства или раздражительности могут присутствовать, но они непродолжительны, связаны с текущей ситуацией и не оказывают значительного влияния на повседневную жизнь.

- Индивид испытывает положительные эмоции, то есть чувствует себя бодрым, спокойным, активным, заинтересованным, а сон приносит ему чувство отдыха и бодрости.

- Индивид находится в состоянии психологического благополучия, т. е. демонстрирует гармоничное взаимодействие всех психических сил (гибкость), целостный взгляд на жизнь, направляющий эмоции и действия индивида к достижению желаемого в будущем (последовательность), и способность сопротивляться стрессу (резилентность, устойчивость к фрустрации и тревоге).

Это определение эутимии, поскольку оно тесно связано со стабильностью настроения, существенно отличается от концепции эвдемонического благополучия, которая становится все более популярной в позитивной психологии³⁴. Принципиально все теории психологического благополучия можно разделить на две основные группы³⁵:

гедонистические концепции сосредоточены на субъективном самочувствии, счастье, избегании боли и удовлетворенности жизнью, в то время как эвдемонические концепции, например, аристотелевская, подчеркивают осознание значимости и самореализации, а благополучие определяют в зависимости от того, насколько успешно индивид способен функционировать и как реализуется комплекс характерных для благополучного состояния свойств, таких как самореализация и жизнеспособность. Тем не менее, в клинической работе эти две точки зрения оказываются неразрывно связанными и сложным образом взаимодействуют с колебаниями настроения¹⁴. К сожалению, эвдемонические концепции зачастую игнорируют сложные взаимоотношения позитивных и негативных аффектов при психических расстройствах^{13,16}.

Независимо от того, соответствует ли человек критериям эутимии, для клинической практики важно оценить составляющие психологического благополучия, поэтому они должны присутствовать в психиатрическом обследовании. Многочисленные свидетельства поддерживают гипотезу о том, что позитивные аффекты и психологическое благополучие являются протективными факторами в отношении психических расстройств и повышают



Рисунок 1. Концепция эутимии

устойчивость к стрессовым ситуациям^{6,32,36–38}.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЗИТИВНЫХ АФФЕКТОВ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

От методов клинической оценки требуется выявить наличие позитивных аффектов и компонентов психологического благополучия, а также прояснить их взаимодействия с паттерном развития и другими характеристиками психиатрических симптомов. Чтобы рассмотреть интегративную структуру этих характеристик, следует взглянуть на проблему с точки зрения клинметрии^{39–41}. Термин «клинметрия» обозначает дисциплину, изучающую методы количественного измерения клинических показателей, которое не входит в рутинный диагностический процесс. Сюда относятся типология, выраженность и последовательность симптомов; степень прогрессивности заболевания (и его стадирование); тяжесть сопутствующей патологии; проблемы с функционированием; основания для принятия решений по терапевтической тактике (например, выбор лечения) и многие другие аспекты повседневной жизни, в том числе проявления стресса и психологического благополучия^{39–43}.

Позитивные аффекты

Предпринималось множество попыток количественно оценить и качественно определить психологический

дистресс⁴⁴, но оценкой позитивных аффектов, таких как бодрость, спокойствие, активность, заинтересованность, дружелюбие^{45,46}.

Наиболее часто используются шкалы для самооценки и различные опросники, есть несколько доступных инструментов^{45,46}. По своим клинметрическим свойствам выделяются два: Индекс благополучия Всемирной организации здравоохранения-5 (ВОЗ-5)⁴⁷ и Опросник Симптомов (SQ)¹⁷.

Шкала ВОЗ-5 состоит из пяти пунктов, которые охватывают базовые вопросы, касающиеся динамического состояния благополучия. Элементы этой шкалы были также включены в шкалу Euthymia¹⁵, для которой были установлены клиническая достоверность и надежность⁴⁸. Опросник Симптомов представляет собой шкалу для самостоятельного заполнения из 24 пунктов, касающихся состояния расслабленности, удовлетворенности, физического благополучия и дружелюбия; и 68 пунктов, по которым оценивают тревогу, депрессию, соматизацию, а также состояния враждебности и раздражительности¹⁷. Массивные клинические исследования подтвердили его чувствительность к динамическим изменениям и значимые различия между группами населения⁴⁵.

В практике психиатра оценка позитивных аффектов необходима для определения тяжести и общих характеристик расстройства. Так, отличить депрессию от состояния грусти, психиатр выявляет факторы эмоционально-

го благополучия, которые препятствуют развитию подавленного настроения, а также склонность резко реагировать на факторы окружающей среды. DSM-5 считает необходимым для диагностики большого депрессивного расстройства, чтобы подавленное настроение сохранялось большую часть дня и присутствовало почти каждый день. Психиатры также оценивают интенсивность положительных эмоций, чтобы разграничить их с состояниями экзальтации и поведенческой активацией, поскольку это необходимо для выявления черт биполярности. Тем не менее существующие официальные диагностические методики упускают большую часть подобных сведений⁴⁹. В Таблице 2 описано клиническое интервью по эутимии (CIE), в котором недостающие аспекты учтены. Первые пять пунктов схожи с ВОЗ-5⁴⁷ и нужны для оценки позитивных аффектов.

Психологическое благополучие

Существует несколько инструментов для оценки состояния и параметров психологического благополучия^{45,46}.

В клинике широко используется шкала PWB⁶. Она включает 84 пункта и шесть измерений (способность контролировать события, личностный рост, жизненные цели, автономность, самопринятие и позитивные отношения с другими)². Нужно признать, что в условиях нехватки времени размер опросника становится проблематичным. Существует его краткая версия, состоящая из 6 пунктов Психосоциального индекса^{50,51}, тщательно разработанная и прошедшая процедуру валидации. Было установлено, что в отношении показателей благополучия опросник достаточно чувствителен, но дифференцировать различные измерения он не позволяет. Также на основе шкал PWB было разработано структурированное интервью².

Для оценки психологической гибкости доступна 10-балльная шкала самооценки, Опросник активности и принятия (AAQ-II)^{52,53}. Однако гибкость — лишь один из компонентов эутимии.

Кроме того, шкала PWB и производные индексы, как и AAQ-II, обеспечивают подход лишь к нарушенному или к оптимальному уровню функционирования, но не дают информации об уровне чрезмерных проявлений. Такого рода информация включена в CIE (Таблица 2). Пункты 6–17 этого интервью оценивают оба полюса отклонений для всех измерений психологического благополучия, разработанных Jahoda¹ и оцениваемых по шкале PWB². Кроме того, интервью позволяет оценить такие аспекты, как гибкость, резилентность и последовательность (пункты 18–22).

Таблица 2. Клиническое интервью по эутимии
ПОЗИТИВНЫЕ АФФЕКТЫ
1. Вы обычно в хорошем, бодром настроении? да/нет
2. Вы обычно чувствуете себя спокойно и расслабленно? да/нет
3. Вы обычно чувствуете себя активным и энергичным? да/нет
4. Можно ли сказать, что ваша повседневная жизнь наполнена интересными для вас занятиями и событиями? да/нет
5. Вы обычно просыпаетесь свежим и отдохнувшим? да/нет
ИЗМЕРЕНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ
Способность контролировать происходящее
6. Вы чувствуете, что влияете на текущую ситуацию в своей жизни? да/нет
7. Вы постоянно в поиске вызовов и трудноразрешимых задач? да/нет
Личностный рост
8. У вас есть ощущение, что за прошедшие годы вы стали более развитым и зрелым, как личность? да/нет
9. Вам обычно трудно понять, почему у вас что-то не получается, и/или вы задаете для себя стандарты, которым не можете соответствовать? да/нет
Жизненные цели
10. Вам нравится планировать будущее и затем реализовывать планы? Дает ли это ощущение, что в вашей жизни есть смысл и определенная траектория? да/нет
11. Можно ли сказать, что вы постоянно недовольны тем, как вы справляетесь? да/нет
Автономия
12. Для вас более важно соответствовать своим принципам или держаться сообщества? да/нет
13. Вы способны попросить о помощи или совете? да/нет
Самопринятие
14. В целом вы могли бы сказать, что чувствуете себя уверенно и довольны собой? да/нет
15. Вы могли бы сказать, что вам трудно признавать свои ошибки и/или вы склонны винить в проблемах других? да/нет
Позитивные взаимоотношения с другими людьми
16. Много ли таких людей, которые готовы вас выслушать, если вам необходимо поговорить или высказать свое мнение, чувствуете ли вы, что много получаете от общения? да/нет
17. Склонны ли вы жертвовать своей выгодой и благополучием ради других? да/нет
 ГИБКОСТЬ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
18. Такие эмоции, как печаль, тревога или злость, у вас обычно кратковременны? да/нет
19. Вы часто размышляете о негативном опыте? да/нет
20. Вы способны адаптироваться к меняющейся ситуации? да/нет
21. Вы стараетесь быть последовательным во мнении и поступках? да/нет
22. Вы могли бы сказать, что в большинстве случаев успешно справляетесь со стрессом? да/нет

Интеграция с психопатологией

В большинстве случаев диагностические рассуждения в психиатрии завершаются постановкой конкретного диагноза согласно одной из классификационных систем. Однако диагноз (например, большого депрессивного расстройства) охватывает широкий спектр проявлений, коморбидных состояний, различных вариантов тяжести, прогноза и ответа на лечение⁵⁴. Приверженность исключительно диагностическим критериям не отражает всей сложности ситуаций, которые встречаются в клинической практике⁵⁴. Взгляд на расстройство должен быть интегральным и на всем протяжении расстройства учитывать концепции позитивных аффектов и психологического благополучия, а также широкий спектр дополнительных факторов, таких как стресс, образ жизни, субклинические симптомы, ассоциированное с болезнью поведение и социальная поддержка⁵⁴.

Этот взгляд согласуется с традиционным психопатологическим подходом, который следующим образом описывает М. Roth⁵⁵: смотреть на жизнь пациентов «до и после», учитывать «психотравмирующие жизненные обстоятельства, которые пришлись на период начала болезни, преморбидную структуру личности и ее слабые стороны, историю развития пациента, его адаптации в детском возрасте, отношений с родителями; сексуальную жизнь в браке и вне брака, достижения и амбиции, межличностные отношения, способность освоиться в разных ролях, устойчивость или хрупкость его самооценки»⁵⁵. Интеграцию концепций психологического благополучия и дистресса могут облегчить два технических шага. Первый – использование в клинометрических целях макроанализа^{42, 54, 56}. Этот метод предполагает, что в большинстве случаев психических расстройств существуют функциональные связи с другими более или ме-

нее четко определенными проблемными областями, а цели лечения в связи с этим могут на протяжении расстройства меняться. Рассмотрим, к примеру, случай женщины с рекуррентными эпизодами большого депрессивного расстройства, текущий эпизод которого лишь частично купирован (Рисунок 2). Клиническое интервью, сосредоточенное на психиатрических симптомах, может выявить наличие остаточных проявлений депрессии (например, грусть, снижение интереса, чувство вины, раздражительность), проблемы в семье (например, конфликтные отношения с матерью, постоянные размышления о смерти отца два года назад) и неудовлетворенность межличностными отношениями (например, повторные неудачи в романтических отношениях). Клиническое интервью, сфокусированное на эутимии, может выявить низкий уровень автономии (например, неуверенность во многих ситуациях) и личностного роста (напри-



Рисунок 2. Макроанализ состояния пациента с частичной ремиссией при рекуррентном депрессивном расстройстве с терапевтическими целями. КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, WBT – терапия психологического благополучия

мер, интенсивное чувство неудовлетворенности своей жизнью, чувство стагнации), а также низкую самооценку (например, неудовлетворенность собой). Как показано на Рисунке 2, макроанализ в данной ситуации помогает определить основные проблемные области.

Макроанализ может быть дополнен микроанализом, состоящим из различных дименсиональных оценок, например, шкалы позитивных аффектов и психологического благополучия для экспертной или самостоятельной оценки^{42,54,56}. Выбор инструментов здесь продиктован клиниметрической концепцией инкриминируемой валидности⁵⁴: чтобы быть включенным в диагностический процесс, каждый аспект психометрической оценки должен увеличивать объем новой для исследователя информации.

Второй возможный шаг касается самого подхода к постановке диагноза, согласно которому расстройство характеризуется по степеням тяжести, особенностям течения и прогноза^{57, 58}. В зависимости от стадии развития расстройства: продромальной, острой, резидуальных проявлений или хронической – варьируется клиническое значение различных аспектов психологического благополучия⁵⁴. Примером учета этой стратегии может стать подход, когда отдельные психотерапевтические стратегии смещаются на стадию остаточных проявлений, когда с помощью фармакотерапии удалось восстановить у пациента способность к ситуационному обучению⁵⁹. Таким образом, определение лечебной тактики требует поставить цели не только для средств первой линии (например, фармакотерапии), но и предварительно

идентифицировать другие проблемные области, которые должны быть проработаны на дальнейших этапах (например, при психотерапии)⁵⁹.

ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Вне зависимости от того, какова была цель вмешательства, успешная психотерапия может улучшить субъективное самочувствие и уменьшить симптомы расстройства⁶⁰. Разработано множество психотерапевтических подходов, направленных на повышение психологического благополучия, но лишь немногие из них были протестированы в клинических условиях^{61–63}.

Например, специфическая психотерапевтическая стратегия была разработана на основании предложенной Jahoda концепции эутимии¹. Терапия благополучия (well-being therapy, WBT) – это краткосрочная нелинейная психотерапевтическая стратегия с акцентом на самонаблюдении и использованием структурированного дневника, домашних заданий, а также с непосредственным взаимодействием между пациентом и терапевтом^{14,20,64}. Следующие черты отличают эту разновидность терапии от вмешательств, типичных для позитивной психологии⁶²: а) пациентам предлагается самостоятельно выявлять эпизоды хорошего самочувствия и определять их отношения с ситуационным контекстом; б) после того, как состояния хорошего самочувствия определены, пациенту предлагают вспомнить мысли и убеждения, которые ведут к прекращению этого состояния (автоматические мысли) – как и в когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), но с акцентом на

благополучия, а не состоянии дистресса; с) терапевт также может подкреплять и поощрять действия, которые ведут к субъективному ощущению благополучия; д) наблюдение за пациентом в состоянии благополучия позволяет терапевту выявить конкретные нарушения или чрезмерную выраженность отдельных аспектов в понимании Jahoda¹; е) пациентов не просто поощряют к достижению максимально возможного уровня психологического благополучия по всем дименсиям, как это происходит в большинстве направлений позитивной психологии, а призывают добиться гармоничного функционирования¹⁵.

Другая психотерапевтическая стратегия, направленная на повышение психологического благополучия, – когнитивная терапия, основанная на осознанности⁶⁵, которая базируется на буддийской философии. Главная цель этого подхода – уменьшить эффект от потенциально тревожных мыслей и чувств, а также он предлагает особые тактики, например наблюдение без осуждения, техники совладания, задания, направленные на получения удовольствия, – все это направлено на достижение так называемой «хорошей жизни»⁶⁶. Однако, «благо» в философии этого подхода, подразумевает скорее описанную Эпикуром отрешенность, но необязательно эуимию, изображенную Плутархом.

Терапия принятия и ответственности (АСТ)⁶⁷ направлена на повышение психологической гибкости⁵³. Она интегрирует различные поведенческие теории, которые предлагают достичь изменений путем осознанности и принятия. В отличие от WBT, АСТ утверждает, что попытки изменить мысли могут быть контрпродуктивными, и вместо этого поощряет осознание и принятие этих мыслей через практику внимательности.

Существуют и другие психотерапевтические подходы, такие как КБТ с опорой на сильные стороны, предложенная Padesky и Mooney⁶⁸, и терапия прощения⁶⁹ – оба метода предложены как повышающие уровень психологического благополучия, но все еще ожидают адекватной клинической валидации⁶⁶.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИКЕ

Стремление к эуимии в клинических условиях может рассматриваться не как цель вмешательства при отдельных психических расстройствах, а как трансдиагностическая стратегия и часть общего для всех терапевтического плана. Психотерапевтические вмешательства, направленные на психологическое благополучие, не подходят

для применения в качестве первой линии при лечении острого психического расстройства^{20,64}. Однако в реальной клинической практике большинство пациентов страдают хроническими расстройствами сложной структуры⁵⁴. Полагать, что для достижения длительной ремиссии высокого качества будет достаточно одного курса лечения, значит принимать желаемое за действительное. Таким образом, использование психотерапевтических стратегий, направленных на достижение эутимии, должно быть сообразно клиническому суждению и квалификации случая, а макроанализ и стадирование болезненного процесса облегчают эту задачу.

План лечения должен быть скорректирован в соответствии с клиническим суждением и учитывать ряд важных клинических показателей, таких как характеристики и тяжесть эпизода, сопутствующая симптоматика и другие психологические проблемы (не обязательно достигающие синдромального уровня), коморбидные заболевания, анамнез пациента и уровень психологического благополучия⁵⁴. Информация об этом должна приводиться в литературе наравне с другими важными темами и применяться по согласованию с пациентом⁷⁰.

В последующих разделах мы проиллюстрируем наше заявление примерами стратегий для повышения и/или модификации уровней психологического благополучия. Тем не менее наши рекомендации следует рассматривать как предварительные, поскольку даже если эффективность вмешательства подтверждена рандомизированными контролируемыми исследованиями, нельзя уверенно определить вклад методик, влияющих на уровень благополучия, в получаемый результат: они применяются только совместно с традиционными подходами, а дифференцирующие вклад методы анализа редко встречаются в исследованиях.

Профилактика рецидивов

В 1994 году было проведено рандомизированное контролируемое исследование с последовательным дизайном по лечению депрессий⁷¹. Пациенты с депрессией, которые ответили на фармакотерапию, были случайным образом отнесены к группе КПТ или клинического наблюдения, в то время как дозировки антидепрессантов постепенно снижались с последующей их отменой. Этот дизайн использовался и далее в ряде рандомизированных контролируемых исследований, и было обнаружено, что он дает значительные преимущества в метаанализе⁷².

В последовательной модели пациенту проводят интенсивное двухэтапное лечение, при котором одна разновид-

ность терапии (психотерапия) применяется для улучшения симптомов, на которые не смогла повлиять другая (фармакотерапия). Обоснование этого подхода заключается в использовании психотерапевтических методик в том случае, когда они с наибольшей вероятностью могут внести отчетливый вклад в психологическое благополучие пациента и добиться более полного выздоровления путем устранения остаточной симптоматики. Последовательный дизайн отличается от поддерживающих стратегий, которые ставят своей целью продлить клинический эффект, полученный при лечении острого эпизода, а также от стратегий аугментации и замены лечения, которые применяются, если ответ на первую линию терапии недостаточен^{71,72}.

Три независимых рандомизированных контролируемых исследования с последовательным применением когнитивной терапии и WBT были выполнены в Италии^{73,74}, Германии⁷⁵ и США⁷⁶. В других исследованиях, проведенных в Канаде⁷⁷ и Нидерландах⁷⁸, в дополнение к стандартной когнитивной терапии использовались некоторые принципы WBT. Кроме того, было проведено несколько исследований^{79–87}, в которых на стадии резидуальных симптомов депрессии после фармакотерапии использовалась когнитивная терапия, основанная на осознанности.

На основании доступных нам исследований не удалось определить, что конкретно снижало вероятность рецидива и была ли специфически эффективным компонентом вмешательства ориентация на психологическое благополучие. Тем не менее получены впечатляющие клинические результаты и последовательная модель, по-видимому, дает достаточно устойчивый эффект в предотвращении рецидива при депрессии. Вполне возможно, и еще предстоит проверить, имеют ли подобные стратегии значительные преимущества с точки зрения частоты рецидивов также и при других психических расстройствах.

Повышение уровня функционирования при выздоровлении

Исследования с использованием последовательного дизайна отчетливо продемонстрировали, что уровень ремиссии, достигнутой при успешной фармакотерапии, может быть в последующем увеличен с помощью психотерапевтического лечения⁷². Клиницисты и исследователи в клинической психиатрии часто смешивают понятия ответа на терапию и полноценного выздоровления⁹. Полное выздоровление может быть достигнуто только с помощью

вмешательств, которые способствуют функциональному восстановлению и повышению уровня психологического благополучия¹.

В одном из рандомизированных контролируемых исследований пациентам с расстройствами настроения или тревожными расстройствами, которые получили хороший результат при терапии поведенческими (в случае тревожных расстройств) или фармакологическими (в случае аффективных расстройств) методами, предлагалось в дальнейшем пройти WBT либо на КПТ по поводу остаточных проявлений¹⁸. Применение и WBT, и CBT ассоциировано со значительным уменьшением выраженности резидуальных симптомов, но по оценкам наблюдателей обнаружено значимое преимущество WBT по сравнению с КПТ. При WBT-терапии также значительно увеличивались баллы по шкале PWB, особенно в подшкале личностного роста¹⁸.

Исследование с дифференцированной оценкой вклада при генерализованном тревожном расстройстве¹⁹ показало, что добавление WBT к КПТ действительно позволяет достичь более высокого уровня функционального выздоровления. Пациенты были случайным образом распределены в две группы: одна проходила восемь сеансов КПТ, а другая помимо КПТ также четыре сеанса WBT. Применение обоих методов лечения было ассоциировано со значительным снижением тревожности. Тем не менее были выявлены серьезные преимущества последовательной комбинации КПТ/WBT по сравнению с одной КПТ, как с точки зрения уменьшения выраженности симптомов, так и с точки зрения повышения психологического благополучия¹⁹.

Хотя клинические преимущества WBT в повышении уровня функционального выздоровления были задокументированы только при депрессии⁶⁴ и генерализованном тревожном расстройстве¹⁹, по-видимому, она может применяться и для других психических расстройств. Все больший интерес привлекает проблема личностного роста при психотических расстройствах⁸⁸, постулируется роль WBT (в дополнение к КПТ) в улучшении функциональных результатов при психозах⁸⁹.

Регуляция настроения

Также есть опыт применения WBT при циклотимическом расстройстве⁹⁰ – состоянии, которое предусматривает легкие или умеренные колебания настроения с соответствующими изменениями поведения и мышления, не соответствующие формальным диагностическим критериям для большого депрессивного расстройства или мании.

В исследовании пациентам с циклотимическим расстройством случайным образом назначали либо последовательную комбинацию КПТ и WBT, либо клиническое наблюдение. После проведенного лечения были выявлены существенные различия в показателях исходов, с более существенными улучшениями в группе КПТ/WBT. Улучшение сохранялось при повторном обследовании через 1 и 2 года наблюдения.

Таким образом, у пациентов с колебаниями настроения WBT может учитывать оба полюса и сохранять направленность на состояние эутимии¹⁵. Может ли стремление к эутимии снизить вероятность рецидива при расстройствах биполярного спектра⁹¹? Этот важный вопрос заслуживает отдельного обсуждения.

Терапевтическая резистентность

К сожалению, многие пациенты не реагируют на адекватную фармакотерапию и/или психотерапию⁵⁴. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение с помощью КПТ, основанной на осознанности (МВСТ), сравнивали с традиционным подходом (ТП) при терапевтически резистентной депрессии⁹². МВСТ оказалась значительно более эффективной, чем ТП, в снижении тяжести депрессии.

В следующем исследовании⁹³ изучалась эффективность МВСТ + ТП по сравнению с ТП только для пациентов с хронической, терапевтически резистентной депрессией, которые не продемонстрировали улучшения ни в ходе фармакотерапии, ни при психологическом лечении (КПТ или межличностная психотерапия). Тактика МВСТ + ТП оказала значительное благоприятное воздействие с точки зрения частоты последующих ремиссии, качества жизни, навыков внимательности и самосострадания, но при этом анализ намерения продолжать лечение (ИТТ) не выявил значительного уменьшения симптомов депрессии.

В ряде случаев высказывалось предположение, что WBT может служить альтернативой стандартным когнитивным методам, основанным на мониторинге симптомов дистресса, если последние не приводят к улучшениям или даже вызывают симптоматическое ухудшение при депрессии, паническом расстройстве или нервной анорексии⁶⁴. Таким образом, на данный момент недостаточно сведений, чтобы постулировать роль психотерапии, способствующей повышению или модуляции уровней психологического благополучия, в перечисленных группах пациентов, однако следует признать, что этот подход предлагает некое новое понимание в данной области.

Суицидальное поведение

В недавнем исследовании была проанализирована связь между проспективным, ориентированным на будущее мышлением и суицидальностью⁹⁴, и полученные данные названы перспективными для психотерапии, ориентированной на психологическое благополучие. Работа с таким аспектом, как жизненные цели, может препятствовать суицидальному поведению. Так, было показано, что позитивное психическое здоровье ослабляет связь между суицидальной идеацией и попытками⁹⁵.

Еще одна недооцененная проблема – опыт «душевной боли», на которую часто жалуются суицидальные пациенты. Обнаружено, что, по сравнению с релаксационными практиками, терапия принятия и ответственности снижает не только уровень суицидальной идеации, но и выраженность ощущения душевной боли у таких пациентов⁹⁶.

Отмена психотропных препаратов

Психофармакотерапия, особенно длительная, в отдельных случаях вызывает различные формы зависимости⁹⁷. Не всегда симптомы отмены со временем ослабевают, они также могут перейти в хроническую, затяжную форму⁹⁸. Эти симптомы можно рассматривать как сопутствующую ятрогенную патологию, которая влияет на течение болезни и восприимчивость к последующему лечению⁹⁷.

Прекращение приема антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, дулоксетин и венлафаксин, представляет собой серьезную клиническую проблему^{99,100}. Разработан¹⁰¹ и протестирован¹⁰² особый протокол терапии при отмене антидепрессантов, основанный на последовательной комбинации КПТ и WBT.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Все более широкое признание получает тот факт, что травматичный опыт приводит также и к положительным изменениям, так называемым явлениям посттравматического роста¹⁰³. Позитивные изменения могут наблюдаться в самооценке (например, переоценка собственных сил и жизнеспособности), оценке возможностей, социальных отношений, иерархии ценностей и приоритетов, духовном росте.

Для облегчения процесса посттравматического личностного роста могут быть особенно уместны именно стратегии повышения уровня благополучия. Сообщалось о двух случаях использования с этой целью WBT, самостоятельно или в последовательной

комбинации с экспозиционной терапией, для преодоления посттравматического стрессового расстройства, при этом центральная травма обсуждалась только на первом сеансе, при сборе анамнеза¹⁰⁴.

Улучшение терапевтических исходов

Необходимость учитывать психосоциальные факторы (функционирование в повседневной жизни, качество жизни, ассоциированное с болезнью поведение) становится важнейшим компонентом ухода за пациентами при хронических соматических заболеваниях³⁷. Эти положения распространяются и на членов семьи, которые ухаживают за хронически больными, и медицинских работников³⁶. В последнее время исследователей также заинтересовала взаимосвязь между психологической гибкостью и хронической болью¹⁰⁵. Таким образом, можно постулировать роль психотерапевтических вмешательств, модулирующих психологическое благополучие, также и при соматических заболеваниях, с целью противодействовать ограничениям и проблемам, связанным с болезнью. Фактически, процесс реабилитации выдвигает в качестве основных целей именно повышение уровня психологического благополучия и изменение образа жизни¹⁰⁶.

В последние годы появляется все больше свидетельств того, что стрессовые состояния могут активировать паттерн консервативного транскрипционного ответа на неблагоприятные воздействия (CTRA), при котором наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных генов и одновременно сниженная экспрессия интерферона-1 (врожденного фактора, препятствующего репликации вирусов), а также синтез IgG¹⁰⁷. Эти же механизмы задействованы в патофизиологии рака¹⁰⁸ и сердечно-сосудистых заболеваний¹⁰⁹. Frederickson и соавторы¹¹⁰ сообщили, что у людей с высоким уровнем психологического благополучия снижена экспрессия гена CTRA, то есть психологическое благополучие является потенциальным протективным фактором для ряда соматических заболеваний.

Осознанное отношение к здоровью

Нездоровый образ жизни (например, курение, отсутствие физической активности, переедание) является основным фактором риска для многих наиболее распространенных соматических и психических заболеваний^{36, 111}. Изменение образа жизни, направленное на снижение веса, повышение физической активности и изменение рациона

питания, рекомендуется при этом в качестве первой линии терапии. Однако у многих пациентов с хроническими соматическими заболеваниями имеются психологические расстройства и низкий уровень психологического благополучия, что препятствует изменению образа жизни³⁶.

Исследователи утверждают, что устойчивых изменений в образе жизни можно достичь лишь при персонализированном подходе, который нацелен на психологическое благополучие¹¹². То есть при формировании осознанного отношения к здоровью с целью профилактики психических и соматических расстройств также уместны стратегии, ориентированные на эуимию.

ВЫВОДЫ

Многие пациенты, имея одинаковый диагноз, лишь кажутся однотипными, но на самом деле значительно отличаются с точки зрения прогноза и терапевтического подхода. Разграничить таких пациентов можно в том числе с помощью оценки показателей психологического благополучия, но в текущие классификационные и диагностические системы эти показатели не включены. Разработан ряд психотерапевтических стратегий, направленных на выработку позитивных аффектов и повышение уровня психологического благополучия: WBT, MBCT и терапия принятия и ответственности. Они прошли рандомизированные контролируемые клинические исследования и были признаны эффективными.

Важная характеристика WBT – стремление к состоянию эуимии как к конечной цели терапии. Эта концептуально иной подход по сравнению со многими вмешательствами, которые постулируются как направленные на позитивное психологическое здоровье, но на самом деле работают только с симптомами дистресса. Еще один вопрос, требующий исследования в психотерапевтической практике, – эуимия как характеристика успешного психотерапевта, в соответствии с этимологией этого термина.

Доказательств, которые подтверждали бы клиническую ценность методов, направленных на достижение эуимии, все еще недостаточно. Тем не менее информация, которую уже удалось получить, может лечь в основу инновационных подходов к диагностике и лечению психических расстройств, в частности, снижению вероятности рецидива, повышению уровня функционального выздоровления и модуляции аффекта.

Все, кому текущие перспективы лечения психических расстройств представляются разочаровывающими,

должны приветствовать это направление поисков. Возможно, результаты наших усилий неудовлетворительны не потому, что мы не располагаем эффективными средствами, а потому, что неадекватны наши концептуальные модели, смещенные в сторону психологической дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

- Jahoda M. Current concepts of positive mental health. New York: Basic Books, 1958.
- Ryff CD. Happiness is everything, or is it? Explorations on the meaning of psychological wellbeing. *J Pers Soc Psychol* 1989;6: 1069-81.
- Singer BH, Ryff CD, Carr D et al. Life histories and mental health: a person-centered strategy. In: Raftery A (ed). *Sociological methodology*. Washington: American Sociological Association, 1998:1-51.
- Keyes CLM. The mental health continuum: from languishing to flourishing in life. *J Health Soc Behav* 2002;43:207-22.
- Rafanelli C, Park SK, Ruini C et al. Rating wellbeing and distress. *Stress Med* 2000;16:55-61.
- Ryff CD. Psychological well-being revisited. *Psychother Psychosom* 2014;83:10-28.
- Wood AM, Joseph S. The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression: a ten-year cohort study. *J Affect Disord* 2010;122:213-7.
- Risch AK, Taeger S, Brødern J et al. Psychological well-being in remitted patients with recurrent depression. *Psychother Psychosom* 2013;82:404-5.
- Fava GA, Ruini C, Belaise C. The concept of recovery in major depression. *Psychol Med* 2007;37:307-17.
- Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012;11:93-9.
- Seligman MEP, Csikszentmihalyi M. Positive psychology: an introduction. *Am Psychol* 2000;55:5-14.
- Jeste DV, Palmer BW. Positive psychiatry. A clinical handbook. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015.
- Wood AM, Tarrier N. Positive clinical psychology. *Clin Psychol Rev* 2010;30:819-29.
- Fava GA, Tomba E. Increasing psychological well-being and resilience by psychotherapeutic methods. *J Pers* 2009;77:1902-34.
- Fava GA, Bech P. The concept of euthymia. *Psychother Psychosom* 2016;85:1-5.
- Garamoni GL, Reynolds CF 3rd, Thase ME. The balance of positive and negative affects in major depression: a further test of the states of the mind model. *Psychiatry Res* 1991;39:99-108.
- Kellner R. A symptom questionnaire. *J Clin Psychiatry* 1987;48:269-74.
- Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M et al. Well-being therapy: a novel psychotherapeutic approach for residual symptoms of affective disorders. *Psychol Med* 1998;28:475-80.
- Fava GA, Ruini C, Rafanelli C et al. Well-being therapy of generalized anxiety disorder. *Psychother Psychosom* 2005;74:26-30.
- Fava GA. Well-being therapy. Treatment manual and clinical applications. Basel: Karger, 2016.
- Kahn CH. Democritus and the origins of moral psychology. *Am J Philol* 1985;106:1-31.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The longterm natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
- Blumberg HP. Euthymia, depression, and mania: what do we know about the switch? *Biol Psychiatry* 2012;71:570-1.
- Martini DJ, Strejilevich SA, Marengo E et al. Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;167:118-24.
- Canales-Rodriguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia. *Biol Psychiatry* 2014;76:239-48.
- Hannestad JO, Cosgrove KP, Dellagioia NF et al. Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I]5IA single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 2013;74:768-76.
- Rocha PM, Neves FS, Correa H. Significant sleep disturbances in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2013;54:1003-8.
- Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999;29:47-61.
- Dunner DL. Duration of periods of euthymia in patients with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1992-3.
- Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clin Psychol Rev* 2010;30:865-78.
- Ryff CD, Singer B, Dienberg Love G et al. Resilience in adulthood and later life. In: Lomranz J (ed). *Handbook of aging and mental health*. New York: Plenum, 1998:69-96.
- Hasler G. Well-being: an important concept for psychotherapy and psychiatric neuroscience. *Psychother Psychosom* 2016;85:255-61.
- de Figueiredo JM, Frank JD. Subjective incompetence, the clinical hallmark of demoralization. *Compr Psychiatry* 1982;23:353-63.
- Huta V. Eudaimonia. In: David SA, Boniwell I, Conley Ayers A (eds). *The Oxford handbook of happiness*. Oxford: Oxford University Press, 2013:200-13.
- Ryan RM, Deci EL. On happiness and human potential: a review of research on hedonic and eudaimonic well-being. *Annu Rev Psychol* 2001; 52:141-66.
- Fava GA, Cosci F, Sonino N. Current psychosomatic practice. *Psychother Psychosom* 2017; 86:13-30.
- Fava GA, Sonino N. From the lesson of George Engel to current knowledge: the biopsychosocial model 40 years later. *Psychother Psychosom* 2017;86:257-9.
- McEwen BS. Epigenetic interactions and the brain-body communication. *Psychother Psychosom* 2017;86:1-4.
- Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven: Yale University Press, 1987.
- Fava GA, Tomba E, Sonino N. Clinimetrics: the science of clinical measurements. *Int J Clin Pract* 2012;66:11-5.
- Fava GA, Carrozzino D, Lindberg L et al. The clinimetric approach to psychological assessment. *Psychother Psychosom* 2018;87: 321-6.
- Fava GA, Sonino N, Wise TN. The psychosomatic assessment. Basel: Karger, 2012.

43. Fava GA, Tomba E, Bech P. Clinical pharmacopsychology. *Psychother Psychosom* 2017;86: 134-40.
44. Bech P. Clinical psychometrics. Oxford: Wiley Blackwell, 2012.
45. Rafanelli C, Ruini C. Assessment of psychological well-being in psychosomatic medicine. In: Fava GA, Sonino N, Wise TN (eds). *The psychosomatic assessment*. Basel: Karger, 2012:182- 202.
46. Bech P. Clinical assessments of positive mental health. In: Jeste DV, Palmer BW (eds). *Positive psychiatry*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015:127-43.
47. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S et al. The WHO-5 well-being index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84:167-76.
48. Carrozzino D, Svicher A, Patierno C et al. The Euthymia Scale: a clinimetric analysis. *Psychother Psychosom* 2019;88:119-21.
49. Zimmerman M, Morgan TA, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2018;17:258-75.
50. Sonino N, Fava GA. A simple instrument for assessing stress in clinical practice. *Postgrad Med J* 1998;74:408-10.
51. Piolanti A, Offidani O, Guidi J et al. Use of the PsychoSocial Index (PSI), a sensitive tool in research and practice. *Psychother Psychosom* 2016;85:337-45.
52. Bond FW, Hayes SC, Baer R et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behav Ther* 2011;42:676-88.
53. Fledderus M, Bohlmeijer ET, Fox JP et al. The role of psychological flexibility in a self-help acceptance and commitment therapy intervention for psychological distress in a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2013;51:142-51.
54. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:177-84.
55. Roth M. Some recent developments in relation to agoraphobia and related disorders and their bearing upon theories of their causation. *Psychiatr J Univ Ott* 1987;12:150-5.
56. Emmelkamp PMG, Bouman TK, Scholing A. *Anxiety disorders*. Chichester: Wiley, 1993.
57. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
58. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82:20-34.
59. Guidi J, Tomba E, Cosci F et al. The role of staging in planning psychotherapeutic interventions in depression. *J Clin Psychiatry* 2017;78: 456-63.
60. Howard KI, Lueger RJ, Maling MS et al. A phase model of psychotherapy outcome: causal mediation of change. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:678-85.
61. Rashid T. Positive psychology in practice: positive psychotherapy. In: David SA, Boniwell I, Conley Ayers A (eds). *The Oxford handbook of happiness*. Oxford: Oxford University Press, 2013:978-93.
62. Quoidbach J, Mikolajczak M, Gross JJ. Positive interventions: an emotion regulation perspective. *Psychol Bull* 2015;141:655-93.
63. Weiss LA, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. Can we increase psychological well-being? The effects of interventions on psychological well-being. *PLoS One* 2016;11:e0158092.
64. Fava GA, Cosci F, Guidi J et al. Well-being therapy in depression: new insights into the role of psychological well-being in the clinical process. *Depress Anxiety* 2017;34:801-8.
65. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. New York: Guilford, 2002.
66. MacLeod AK, Luzon O. The place of psychological well-being in cognitive therapy. In: Fava GA, Ruini C (eds). *Increasing psychological well-being in clinical and educational settings*. Dordrecht: Springer, 2014:41-55.
67. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy*. New York: Guilford, 1999.
68. Padesky CA, Mooney K. Strengths based cognitive-behavioural therapy. *Clin Psychol Psychother* 2012;19:283-90.
69. Enright RD, Fitzgibbons RP. *Forgiveness therapy*. Washington: American Psychological Association, 2014.
70. Guidi J, Brakemeier EL, Bockting CLH et al. Methodological recommendations for trials of psychological interventions. *Psychother Psychosom* 2018;87:285-95.
71. Fava GA, Grandi S, Zielesny M et al. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1295-9.
72. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. *Am J Psychiatry* 2016;173:128-37.
73. Fava GA, Rafanelli C, Grandi S et al. Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:816-20.
74. Fava GA, Ruini C, Rafanelli C et al. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:1872-6.
75. Stangier U, Hilling C, Heidenreich T et al. Maintenance cognitive-behavioral therapy and manualized psychoeducation in the treatment of recurrent depression: a multicenter prospective randomized controlled study. *Am J Psychiatry* 2013;170:624-32.
76. Kennard BD, Emslie GJ, Mayes TL et al. Sequential treatment with fluoxetine and relapse-prevention CBT to improve outcomes in pediatric depression. *Am J Psychiatry* 2014;171: 1083-90.
77. Farb N, Anderson A, Ravindran A et al. Prevention of relapse/recurrence in major depressive disorder with either mindfulness-based cognitive therapy or cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2018;88:200-4.
78. Bockting CL, Klein NS, Elgersma HJ et al. The effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants compared with maintenance antidepressant treatment and their combination in the prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study). *Lancet Psychiatry* 2018;5: 401-10.
79. Bondolfi G, Jermann F, der Linden MV et al. Depression relapse prophylaxis with mindfulness-based cognitive therapy: replication and extension in the Swiss health care system. *J Affect Disord* 2010;122:224-31.
80. Godfrin KA, van Heeringen C. The effects of mindfulness-based cognitive therapy on recurrence of depressive episodes, mental health and quality of life: a randomized controlled study. *Behav Res Ther* 2010;48:738-46.
81. Kuyken W, Byford S, Taylor RS et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:966-78.
82. Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:31-40.
83. Segal ZV, Bieling P, Young T et al. Antidepressant monotherapy vs sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1256- 64.
84. Teasdale JD, Segal ZV, Williams JMG et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:615-23.
85. Williams JMG, Crane C, Barnhofer T et al. Mindfulness-based cognitive therapy for preventing relapse in recurrent depression: a randomized dismantling trial. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:275-86.
86. Kuyken W, Hayes R, Barrett B et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:63- 72.
87. Huijbers MJ, Spinhoven P, Spijker J et al. Discontinuation of antidepressant medication after mindfulness-based cognitive therapy for recurrent depression: randomised controlled noninferiority trial. *Br J Psychiatry* 2016;208:366-73.
88. Slade M, Blacke L, Longden E. Personal growth in psychosis. *World Psychiatry* 2019;18:29-30.
89. Penn DL, Mueser KT, Tarrier N et al. Supportive therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:101-12.
90. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E et al. The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. *Psychother Psychosom* 2011;80:136- 43.
91. Nierenberg AA. An analysis of the efficacy of treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl. 5):4-8.
92. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:99- 110.
93. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijzen JN et al. Mindfulness-based cognitive therapy for patients with chronic, treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. *Depress Anxiety* 2018;35:914-24.
94. MacLeod AK. Suicidal behavior. The power of prospection. In: Wood AM, Johnson J (eds). *The Wiley handbook of positive clinical*

- cal psychology. Chichester: Wiley, 2016:293-304.
95. Brailovskaia J, Forkmann T, Glaesmer H et al. Positive mental health moderates the association between suicide ideation and suicide attempts. *J Affect Disord* 2019;245:246-9.
 96. Ducasse D, Jaussent I, Arpon-Brand V et al. Acceptance and commitment therapy for the management of suicidal patients: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2018;87: 211-22.
 97. Fava GA, Cosci F, Offidani E et al. Behavioral toxicity revisited: iatrogenic comorbidity in psychiatric evaluation and treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:550-3.
 98. Chouinard G, Chouinard VA. New classification of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) withdrawal. *Psychother Psychosom* 2015;84:63- 71.
 99. Fava GA, Gatti A, Belaise C et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015;84:72-81.
 100. Fava GA, Benasi G, Lucente M et al. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 2018;87:195-203.
 101. Fava GA, Belaise C. Discontinuing antidepressant drugs. *Psychother Psychosom* 2018;87: 257-67.
 102. Belaise C, Gatti A, Chouinard VA et al. Persistent postwithdrawal disorders induced by paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and treated with specific cognitive behavioral therapy. *Psychother Psychosom* 2014;83:247-8.
 103. Vazquez C, Páñez-Sales P, Ochoa C. Posttraumatic growth. In: Fava GA, Ruini C (eds). *Increasing psychological well-being in clinical and educational settings*. Dordrecht: Springer 2014:57-74.
 104. Belaise C, Fava GA, Marks IM. Alternatives to debriefing and modifications to cognitive behavior therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychother Psychosom* 2005;74:212-7.
 105. McCracken LM, Morley S. The psychological flexibility model: a basis for the integration and progress in psychological approaches to chronic pain management. *J Pain* 2014;15:221-34.
 106. Nierenberg B, Mayersohn G, Serpa S et al. Application of well-being therapy to people with disability and chronic illness. *Rehab Psychol* 2016;61:32-43.
 107. Cole SW. Human social genomics. *PLoS Genet* 2014;10:e1004601.
 108. Currier MB, Nemeroff CB. Depression as a risk factor for cancer. *Annu Rev Med* 2014;65:203-21.
 109. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak – the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:526-39.
 110. Frederickson BL, Grewen KM, Algoes SB et al. Psychological well-being and the human conserved transcriptional response to adversity. *PLoS One* 2015;10:e0121839.
 111. Sartorius N, Holt RIG, Maj M (eds). *Comorbidity of mental and physical disorders*. Basel: Karger, 2015.
 112. Guidi J, Rafanelli C, Fava GA. The clinical role of well-being therapy. *Nord J Psychiatry* 2018;72:447-53.

DOI:10.1002/wps.20698

Формирование свободного и современного разума: шесть путей от патологии к эутимии

Hayes SC. Constructing a liberated and modern mind: six pathways from pathology to euthymia. *World Psychiatry* 2020;19(1):51-52.

Традиционные понятия о нозологии в психиатрии в значительной степени основаны на идее о том, что психологические страдания человека являются отражением скрытого психического расстройства¹. Как отмечают Fava и Guidi в своей статье², эта концепция помешала возникновению более сбалансированного и позитивного подхода. Дело не только в чрезмерном внимании к психологическому дистрессу, которое перекрывает необходимое внимание к положительным переживаниям. Кроме того, модель скрытого расстройства, лежащая в основе синдромальных диагнозов, дает минимальные клинические рекомендации относительно природы психологического здоровья. Очевидно, что процветание человека – это не просто отсутствие страданий. Однако без более адекватного подхода клиницисты не получают сведений о том, как более осмысленно и последовательно переключить свое внимание с патологии на психологическое благополучие.

Однако если применять процессно ориентированный диагностический подход, то от патологии к эутимии возникают явные и четкие пути. В большей степени, чем отстраненность при эвдемонизме, эутимия означает сбалансированное удовлетворение человеческих потребностей и стремлений. Точно так же, как негативные человеческие эмоции являются результатом разочарования основных человеческих стремлений, положительные человеческие эмоции и благополучие отражают их достижение. По этой причине мы можем использовать основные стремления человека, отраженные в психологических процессах, чтобы обеспечить своего рода дорожную карту для достижения эутимии.

В расширенном эволюционном подходе к процессно ориентированной диагностике процессы изменения связаны с различиями, отбором, удержанием и контекстной чувствительностью по меньшей мере в шести психологических измерениях: аффекте, познании, внимании, самости, мотивации и открытом поведении³. Как совокупность, эти психологические измерения затем встраиваются между социальным/культурным и генетическим/физиологическим уровнями анализа.

Модель психологической гибкости (psychological flexibility model; PFM), лежащая в основе терапии принятия и

ответственности (acceptance and commitment therapy; АСТ), содержит шесть известных типов патологических процессов, которые сочетаются с шестью известными позитивными процессами психологического роста^{4,5}. Эти шесть пар соответствуют перечисленным выше шести психологическим измерениям.

В области аффекта негативный процесс изменения эмпирического избегания сочетается с позитивным процессом эмпирического принятия; в области познания когнитивное слияние и запутанность сочетаются с когнитивным разделением; в области внимания – ригидное внимание к прошлому и будущему в виде размышлений и беспокойств, сочетается с гибким, текучим и добровольным вниманием к настоящему; в области самости – защита концептуального «я» сочетается с восприятием себя в перспективе и постоянным самоосознанием; в мотивационной сфере патологические формы уступчивости, самоудовлетворения или неприятия и избегания требований, основанных на правилах, сочетаются с конкретными собственными ценностями; в открытой поведенческой сфере перфекционизм, импульсивность или прокрастинация сочетаются с целенаправленным и постепенным приобретением более широких моделей ценностно обоснованных действий.

Что обычно не замечается в этих парах внутри PFM, так это то, что они связаны с глубокими человеческими стремлениями⁶. Рассмотрим те, на которые ориентирована теория самоопределения, один из лучших эмпирически подтвержденных подходов к человеческим потребностям: чувство причастности, независимость и компетентность⁷. Запутанность с концептуализированным «я» можно рассматривать как ментальную неспособность управлять стремлением быть частью чего-то, при которой люди пытаются стать частью группы и обрести социальные связи или получить поддержку, представляя себя личностью, крайне сильной, или крайне нуждающейся. Со временем ментальная привязанность к независимости подрывает взаимосвязи, поощряя нарциссическое притворство и избегающие/самовозвеличивающие формы «самоуважения», или недобровольное проявление психических страданий. Любая из этих форм приспособления ослабляет здоровую связь и в ко-

нечном счете отталкивает другие. Восприятие перспективы и общее осознание, наоборот, как известно, способствуют подлинной связи, привязанности и сопричастности.

Подобным же образом стремление к независимости или самозначимости неправильно управляется уступчивостью, самоудовлетворением и требованиями, основанными на правилах, но удовлетворяется избранными ценностями; в то время как стремление к компетентности плохо сочетается с перфекционизмом, импульсивностью или прокрастинацией, но удовлетворяется путем целенаправленного построения все более и более широких моделей ценностно ориентированного действия.

Во всех этих парах глубинные стремления, лежащие в основе патологических процессов, не являются проблемой – патология является просто неправильным решением правильного человеческого желания. Несколько случайных и коротко текущих обстоятельств доминируют над долгими и предсказуемыми, а также чрезмерная зависимость от символического мышления и потребности в решении проблем – вот что вовлекает людей в патологию.

Эти общие характеристики управления являются в АСТ тремя оставшимися параметрами процессов изменения в PFM. При обучении навыкам когнитивного разделения стремление к пониманию и когерентности, которые становятся все более важными по мере овладения символическим языком, может быть удовлетворено более полезным способом. Вместо того, чтобы пытаться достичь буквальной согласованности, в которой все мысли выстраиваются в четкий и последовательный ряд, человек учится отступать от символических мыслительных процессов и позволять им влиять на жизненный выбор, основанный на функциональной согласованности – мудром понимании, которое приходит от позволения позитивным мыслям определять поведение, основанное на их истории успешной применимости в долгосрочной перспективе.

Вместо того, чтобы пытаться удовлетворить врожденное стремление к тому, чтобы «чувствовать себя хорошо», то есть ощущая только те события, которые когнитивно оцениваются как «хорошие» или «желательные» (что в конечном счете приводит к сни-

жению способности чувствовать вообще), к этому применяется более сдержанный подход, позволяющий исследовать и чувствовать эмоции более открыто и без излишней защиты. Эти навыки принятия удовлетворяют стремление чувствовать и позволяют использовать полезные знания, которые дают эмоции, что приводит к большей способности к радости, признательности, любви и благополучию. Наконец, стремление быть ориентированным может фокусироваться не столько на обдуманном прошлом или мысленно построенном будущем, сколько на более глубокой связи с тем, что на самом деле присутствует в настоящем внутри нас и снаружи.

Таким образом, патологические процессы можно рассматривать как неправильно управляемые стремления. Это неправильное управление вызвано эволюционным несоответствием между процессами обучения, которым миллиарда лет, или еще более древними генетическими, эпигенетическими, перцептивными, сенсорными и нейробиологическими системами, и доминированием символического мышления и решения проблем, которые развились в 200–1000 раз позднее, но которые были невероятно культивированы в современную технологическую эру⁸. Однако, сосредоточившись на том, что лежит в основе патологии, мы открываем путь к эутимии.

Гибкость, последовательность и устойчивость, которые определяют эуимию, поощряются здоровым управлением стремлений к принадлежности, связности, чувству, ориентации, самонаправленному смыслу и компетентности, в свою очередь способствуя мудрому психологическому управлению социальными/культурными и физическими/биологическими проблемами здоровья. С точки зрения процессов изменения, сама психопатология содержится во многом тот же урок в своих доказательствах источников неправильного управления этими самыми стремлениями и вызовами.

Гибкость частично основана на повышенной и осознанной чувствительности к контексту, обеспечиваемой восприятием перспективы и добровольным контролем внимания; постоянству способствует большее мотивационное доминирование ценностей и приобретение навыков целенаправленных действий; устойчивости способствует большая эмоциональная и когнитивная открытость и их способность включать как «негативный», так и «позитивный» опыт в достойную жизнь. Рассматриваемые в целом, как набор, эти навыки PFM способствуют достижению эуимии, потому что они позволяют нам лучше развиваться, целенаправленно опираясь на здоровые психосоциальные формы различий, отбора, удержания и контекстной чувствительности.

Люди, находящиеся в условиях дистресса, не сломаны. Плохое управление здоровыми желаниями осветит путь к эуимии, если мы научимся замечать присутствие этих желаний внутри патологии и направлять их в сторону здорового удовлетворения.

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)

Библиография

1. Hofmann SG, Hayes SC. Clin Psychol Sci 2019; 7:37-50.
2. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
3. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. Behav Res Ther 2019;117:40-53.
4. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
5. Hayes SC. World Psychiatry 2019;18:226-7.
6. Hayes SC. A liberated mind: how to pivot toward what matters. New York: Avery, 2019.
7. Deci EL, Ryan RM. Psychol Inquiry 2000;11:227-68.
8. Hayes SC, Sanford B. J Exp Anal Behav 2014;101:112-29.

DOI: 10.1002/wps.20715

Особенности достижения эуимии

Wright JH. Specificity in the pursuit of euthymia. World Psychiatry 2020;19(1):52-53.

В своей резкой статье Fava и Guidi¹ утверждают, что терапия, в дополнение к облегчению симптомов или дистресса, должна иметь более амбициозную цель помочь пациентам достичь эуимического состояния, которое включает психологическое благополучие, позитивный аффект и гибкость. В каком-то смысле они предлагают, чтобы методы лечения выходили за рамки «золотого стандарта» ремиссии к «платиновому стандарту», который мог бы принести больше пользы с точки зрения качества жизни и профилактики рецидивов.

Результаты двух исследований по терапии благополучия (well-being therapy; WBT) депрессии свидетельствуют о том, что сосредоточение внимания на достижении благополучия может привести к лучшей профилактике рецидивов, чем это наблюдается при клиническом ведении или стандартной когнитивно-поведенческой терапии (cognitive behavior therapy; CBT)². Но един-

ственное прямое сравнение WBT и CBT для депрессии, которое измеряло благополучие, обнаружило значительные улучшения в одной (личностный рост) из шести областей шкалы психологического благополучия (Psychological Well-Being; PWB) для WBT и двух областях (цель в жизни и самопринятие) для CBT². В другом небольшом исследовании, сравнивающем WBT с CBT для генерализованного тревожного расстройства, сообщалось о преимуществах WBT во всех шести областях шкалы PWB.

В дополнение к WBT, Fava и Guidi отмечают, что два других основанных на доказательствах метода психотерапии имеют особенности, которые могут быть полезны для достижения эуимии. Когнитивная терапия, основанная на осознанности (mindfulness-based cognitive therapy; MBCT), включает в себя методы, направленные на развитие осознанного, непредвзятого мышления, что может помочь людям до-

стичь хорошей жизни. Терапия принятия и ответственности (acceptance and commitment therapy; ACT) использует внимательность и осознанность, чтобы содействовать гибкости и принятию.

WBT, MBCT и ACT имеют привлекаемость для достижения эуимии, потому что их предложенные механизмы действия и цели выходят за рамки облегчения симптомов. Эти методы психотерапии, особенно WBT, обогатили наши возможности для лечения, предоставляя хорошо сформулированные методы для улучшения благополучия. Но неизвестно, требуется ли лечение конкретными методами для улучшения самочувствия, если эти цели распространяются на достижение «платинового стандарта» эуимии.

Метаанализ³ исследований, в которых использовались либо шкалы PWB, либо Mental Health Continuum – Short Form, оценивающие шесть областей благополучия¹, выявил общий умеренный эффект для методов психотерапии,

из которых наиболее распространенными были WBT, осознанность и АСТ. Однако исследования в рамках этого мета-анализа не включали в себя некоторые из наиболее широко используемых психиатрических методов лечения (например, фармакотерапию, СВТ и межличностную психотерапию), поскольку исследования по этим подходам не использовали вышеупомянутые шкалы.

Психиатрия и психология в значительной степени руководствовались «предубеждением против болезней». Таким образом, оценка результатов в большинстве исследований по лечению была сосредоточена в основном или исключительно на оценке динамики симптомов, а не на элементах психологического благополучия. Тем не менее, есть некоторые доказательства того, что подходы, отличные от WBT, осознанности и АСТ, могут влиять на функции, описанные Fava и Guidi в их определении эутимии.

Например, метаанализ исследований антидепрессантов у пациентов с фибромиалгией⁴ выявил умеренный эффект фармакотерапии на показатели благополучия. Другие исследования антидепрессантов показали положительные изменения в ощущении благополучия после лечения сертралином, левомилнаципраном ER, венлафаксином и десвенлафаксином. В этих исследованиях использовались различные шкалы для измерения компонентов благополучия, ни одна из которых не была столь всеобъемлющей, как шкалы PWB. Однако улучшение таких функций, как жизнестойкость, межличностное функционирование и общее самочувствие, предполагает, что антидепрессанты могут приносить пользу в дополнение к облегчению симптомов.

Было проведено несколько исследований, предполагающих, что методы психотерапии, отличные от WBT, MBCT и АСТ, могут быть полезными для достижения эутимии. В одном из таких исследований иранские скорбящие, получавшие СВТ, имели значительно большее улучшение в показателе духовного благополучия (определяемом как «стабильность в жизни, мире, равновесие и гармония, а также чувство тесной связи с самим собой, Богом и окружающей средой»)⁵. Другое исследование СВТ показало большую пользу в сравнении с активным контролем на показатель эмоционального благополучия⁶, в то время как исследование СВТ у ВИЧ-инфицированных женщин зафиксировало значительное увеличение психологического и духовного благополучия по сравнению с контрольной группой психообразования⁷. Было показано, что использование СВТ в цифровом формате также

улучшает чувство благополучия. Значительные преимущества по сравнению с контрольными методами лечения наблюдались по шкале Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale при использовании онлайн-компьютерной программы СВТ для лечения бессонницы⁸.

Логотерапия – лечение, направленное в первую очередь на то, чтобы помочь пациентам обрести смысл жизни, редко исследовалась в рандомизированных контролируемых исследованиях. Но есть свидетельства того, что она может улучшить ощущение благополучия. Стремление к жизни было усилено, что было доказано в исследовании индивидуальной логотерапии в стационаре для парализованных пациентов⁹.

Трудотерапия – лечение с совершенно другим предлагаемым механизмом действия, является еще одним методом, который может быть полезен в достижении эутимии. Большое исследование этой терапии по сравнению с контролем без лечения показало значительные преимущества в развитии благополучия, включая жизнеспособность, социальное функционирование и удовлетворенность жизнью.

Трудно сравнить результаты исследований, посвященных благополучию, поскольку использовались различные дизайны исследований и шкалы. Определения благополучия и эутимии от Fava и Guidi, а также их измерение по шкалам PWB охватывают больше областей и функций, чем обычно оценивалось в других исследованиях. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что методы лечения, которые не предполагают определенного механизма действия для улучшения состояния, могут иметь некоторую способность помогать пациентам продвигаться к эутимии.

Существует несколько объяснений отсутствия конкретики в достижении возможного благополучия. Симптомы болезни, такой как депрессия, мешают переживанию благополучия, так что любое лечение, которое уменьшает симптомы, может иметь потенциал для улучшения благополучия. Кроме того, различные методы лечения могут способствовать улучшению самочувствия, действуя через общие пути, такие как воздействие на нейробиологические процессы, лежащие в основе субъективных переживаний психологического благополучия. Неопределенные или неизмеримые терапевтические воздействия могут быть действенными в улучшении самочувствия (например, положительный эффект плацебо, поведенческая активация, неспецифические элементы всех эффективных методов психотерапии).

Хотя было проведено недостаточно исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть эти возможные объяснения, есть указания из более ранних исследований, что конкретные гипотетические механизмы действия могут не потребоваться для выражения специфических преимуществ. Например, было обнаружено, что антидепрессанты оказывают сильное влияние на негативное мышление, предполагаемую сферу действия СВТ, в то время как СВТ улучшает энергию, интерес и другие симптомы, которые являются мишенями для антидепрессантов.

Fava и его коллеги были лидерами в развитии WBT и в оказании помощи клиницистам и исследователям в понимании важности благополучия как цели лечения. Теперь, призывая к поиску пути к эутимии, они призывают нас значительно расширить наше представление о психиатрическом лечении и найти способы помочь пациентам в максимизации их функционирования в таких областях, как личностный рост, самопринятие и цель в жизни.

WBT, MBCT и АСТ очень перспективны для достижения подобных целей лечения. Но возможно, что другие подходы также могли бы способствовать благополучию и «платиновому стандарту» эутимии. Разве не должны все психиатрические методы лечения преследовать достижение эутимии, как определили это Fava и Guidi?

Jesse H. Wright

University of Louisville Depression Center, University of Louisville Medical School, Louisville, KY, USA

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Fava GA, Rafanelli C, Cazzaro M et al. Psychol Med 1998;28:475-80.
3. Weiss LA, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. PLoS One 2016;11:e0158092.
4. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G et al. J Gen Intern Med 2000;15:659-66.
5. Khashab AS, Kivi HG, Fathi D. Iran J Psychiatry 2017;12:93-9.
6. Hadinia A, Meyer A, Bruegger V et al. Front Psychol 2017;7:1975.
7. Jensen SE, Pereira DB, Buscher I et al. Health Psychol 2013;32:227-30.
8. Espie CA, Emsley R, Kyle SD et al. JAMA Psychiatry 2019;76:21-30.
9. Julom AM, de Guzman R. Int J Psychol Psychological Ther 2013;13:357-71.
10. Clark F, Jackson J, Carlson M et al. J Epidemiol Commun Health 2012;66:782-90.

DOI: 10.1002/wps.20716

Почему область философии добродетели должна направлять любую дискуссию о благополучии

Wood AM, Davidson AT. Why the field of moral philosophy must guide any discussion on well-being. *World Psychiatry* 2020;19(1):53-55.

Fava и Guidi¹ утверждают, что «клиническое внимание к психологическому благополучию требует интегративной структуры, которая может быть включена в понятие эуимии». Мы приветствуем призыв к психиатрам принять интегративный подход к благополучию, который обсуждает и способствует «позитивному» благополучию в дополнение к тому, чтобы просто сосредоточиться на дистрессе. Задача состоит в том, чтобы достичь этого, сохраняя профессию относительно свободной от ценностных суждений о том, как люди должны жить.

К сожалению, тысячелетие философской работы не смогло найти способ операционализации позитивного и негативного благополучия, не предполагая, что собственная субъективная оценка человеком своей жизни является обоснованной, или предписывая определение того, что составляет благополучие человека. Какой бы путь вперед ни выбрала психиатрия, она должна делать это с полным осознанием того, что допущения неизбежны и необходимо оценивать, насколько жизнеспособными могут быть эти допущения.

Одной из худших ошибок в истории психиатрии было определение гомосексуальности как расстройства вплоть до 1980-х гг. Это произошло из-за принятия ценностных определений того, что составляет нормальную, «хорошую» жизнь, как это поддерживалось психоаналитическими теориями того времени. С тех пор психиатрия старалась не принимать ценностных допущений в пользу идентификации расстройства на основе наблюдений за группами объективных симптомов. Чтобы убедиться, что симптомы не просто отражают здоровые индивидуальные различия, диагностика должна также показать, что эти симптомы вызывают клинически значимый дистресс или значительные нарушения в важной области жизни человека.

Вопрос о том, насколько психиатрия преуспела в правильном выявлении расстройств, не связанных с личными ценностями, остается предметом дискуссий, но работы последних десятилетий предпринимали попытки сделать это. Если эта область предпочтет охватить более широкие рамки позитивного благополучия (или даже отдельные показатели позитивного благополучия), то ценностные суждения должны быть радикально пересмотрены. Расстройства в

настоящее время обосновываются на основе групп наблюдаемых симптомов, которые, вероятно, будут вытеснены нейropsychиатрическими рамками, когда технология позволит конкретизировать нарушенное биологическое функционирование. Добавление чего-либо к этой модели включает в себя нагруженные ценностями вопросы относительно того, что должно быть добавлено, почему и на чьем мнении должно основываться включение. При этом мы должны помнить, что гомосексуализм был патологизирован на основе экспертного мнения и, казалось бы, обоснованных предположений, подкрепленных строго разработанной психологической моделью. Было бы самонадеянно предполагать, что в наш век, в отличие от любого предшествующего, мы теперь в состоянии решить, что является хорошим функционированием. Эта проблема актуальна независимо от того, требуется ли заменить DSM, добавить дополнительные пункты или расширить его.

С философской точки зрения, помимо отсутствия расстройств, благополучие может быть определено субъективным мнением человека, либо нормативно-направленно удовлетворением внешних критериев. В экономике и политике особое внимание уделялось использованию удовлетворенности людей своей жизнью в качестве субъективного показателя их благополучия, чаще всего задавался вопрос по шкале от 0 до 10: «учитывая все обстоятельства, насколько вы удовлетворены своей жизнью?». Эта мера была недавно принята Организацией экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development; OECD)² — межправительственной организацией с 36 странами-членами — в качестве основного показателя эффективности деятельности общества, вмешательства в здравоохранение и политики.

Эта мера представляется справедливой и свободной, поскольку каждый человек может быть измерен по одной шкале, и люди свободны основывать свой ответ на тех сторонах своей жизни, которые они ценят, и тем способом, которым они хотят их оценить. Однако A. Sen был удостоен Нобелевской премии по экономике частично за критику этого субъективного подхода. Вкратце он подчеркнул, что люди, живущие в нищете с плохим здоровьем, могут считать себя очень довольными — просто потому, что они не знают никакой аль-

тернативы³. В самом деле, они могли бы набрать больше очков, чем богатый человек в хорошо обеспеченном обществе. Точно так же люди, убежденные в том, что они находятся в хорошей ситуации (с помощью государственной пропаганды или культового контроля), могут считать себя более удовлетворенными своей жизнью, чем другие люди. Субъективные оценки собственного благополучия требуют наличия информации и когнитивных способностей; поэтому принятие такого подхода может быть особенно проблематичным при оценке психиатрических пациентов.

Если благополучие не может быть полностью определено ни отсутствием расстройств, ни собственным субъективным суждением индивида о своей жизни, то остается только нормативный подход, основанный на критериях, разработанных другими. Качество этих критериев варьировалось от основанных на собственных взглядах исследователей характеристик этики добродетели начиная с Аристотеля⁴, взгляды которого подвергались оценке на протяжении тысячелетий и уточнению на основе философского метода. Этот метод (частным случаем которого является наука) предполагает логическое исследование противоречий и парадоксов, а также попытки фальсифицировать теорию с помощью логических контраргументов. Эти четко сформулированные и обоснованные этические принципы добродетели, которые должны включать в себя набор критериев благополучия, широко обсуждаются в учебниках по философии.

Однако, несмотря на современные меры, обычно считающиеся связанными с этикой добродетели, эта модель сложна. В настоящее время отсутствуют критерии оценки этики добродетели. Эта путаница является хорошим примером того, почему взаимодействие с философами необходимо для того, чтобы понять и сформулировать нюансы теории. Конечно, не все нормативные подходы основаны на этике добродетели, например Well-Being Index WHO-5⁶. Этот полностью позитивно сформулированный опросник для оценки счастья был разработан для измерения пяти конкретных областей жизни индивида. Как бы то ни было, все нормативные представления о благополучии определяют, что такое счастье для других, и таким образом воплощают точную форму ценностных суждений, которые психиатрия стремится избегать.

Мы ценим провокационный вклад Fava и Guidi в развитие психиатрии, который включает позитивное благополучие, и мы сами делали подобные призывы в рамках клинической психологии, к которой в равной степени применима любая критика^{7,8}. Мы рады видеть публикацию этих радикальных идей в популярном психиатрическом журнале и воодушевлены появлением их статьи в качестве главной, которая будет напечатана вместе с комментариями. Это очень важная тема, на которую необходимо дискутировать.

Однако наша точка зрения заключается в том, что в ходе дискуссии необходимо в полной мере учитывать (часто глубоко скрытые и неинтуитивные) основополагающие допущения, которые присущи любому определению благополучия, независимо от того, основано ли оно на отсутствии расстройств, субъективных или нормативных оценках. Далее, такие дебаты должны быть основаны на дисциплине философии.

С самого начала философия вела этот спор о том, что такое благополучие (или «хорошая жизнь») и как сле-

дует использовать этот термин в практике, как таковой. Относительно природы благополучия, только философия разработала соответствующие эпистемологические инструменты, произвела большую часть огромного объема человеческих знаний по этому предмету и до сих пор готовит специалистов, специализирующихся именно на этой теме. Несмотря на это, другие области пренебрегли как этим, так и возможностью междисциплинарного сотрудничества. Такое пренебрежение привело к подходам, уже признанным недействительными в философии и наносящими потенциальный вред при их применении. Психиатрия не должна допускать такой ошибки.

Как отмечают Fava и Guidi, польза для психиатрии от принятия правильных представлений о благополучии огромна. Так же, как и издержки от неправильного понимания благополучия.

Alex M. Wood и Adam T. Davidson

London School of Economics and Political Science, London, UK

Перевод: Симонов Р.В. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). How's life?: measuring well-being. Paris: OECD, 2011.
3. Sen A. Oxford Econom Pap 1983;35:153-69.
4. Aristotle (translated by Ross WD, Brown L). The Nicomachean ethics. Oxford: Oxford University Press, 2009
5. Ryff CD. Psychother Psychosom 2014;83:10-28.
6. World Health Organization (WHO). Wellbeing measures in primary health care/The Depcare project. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998.
7. Wood AM, Tarrier N. Clin Psychol Rev 2010;30: 819-29.
8. Johnson J, Wood AM. Cogn Ther Res 2017;41: 335-49.

DOI: 10.1002/wps.20717

Эутимное переживание и психология мудрости

Linden M. Euthymic suffering and wisdom psychology World Psychiatry 2020;19(1):55-56.

В статье Fava и Guidi¹ эутимия определяется «отсутствием нарушений настроения, которые могут быть отнесены к диагностическим рубрикам», «позитивным аффектом» и «психологическим благополучием». Таким образом, хорошее настроение является эутимным. Но что же насчет плохого настроения и переживаний, которые при этом не могут быть включены в диагностические рубрики? Жизнь – это не райский сад. Все люди страдают от болезней, неудач, конфликтов с окружающими, проблем с детьми или супругами, финансовых трудностей или юридических споров. Чувствовать себя счастливым в таких обстоятельствах было бы психическим нарушением. Ограничивается ли эутимия только позитивным аффектом или «счастливыми периодами», или она должна включать все формы «нормального» настроения?

То, что не все трудности и негативные чувства автоматически квалифицируются как расстройство, подтверждается МКБ-10, которая предоставляет отдельные коды (Z-коды) для негативных жизненных ситуаций, таких как потеря работы, социальная изоляция или профессиональное выгорание. Если люди чувствуют себя несчастными, когдаотягощены негативными жизненными событиями, то это не пси-

хическое расстройство, а «здоровое страдание». Очень важно не медикализировать такие повседневные проблемы². В клинической практике много людей обращаются к медицинским специалистам из-за здорового страдания. Они нуждаются в профессиональном осмотре и определенных советах.

Нам нужны диагностические критерии нормального, здорового плохого настроения. К таким критериям относятся ситуативная адекватность эмоциональной реакции, самооценка, контролируемость, соответствие индивидуальным и социальным нормам, отсутствие специфических психопатологических признаков и симптомов³. Здоровые люди со здоровым плохим настроением демонстрируют последовательность в своем поведении и ценностях, умение совладать с окружающей средой, самопринятие, позитивные отношения с другими, гибкость и устойчивость при выполнении повседневных обязанностей⁴. Таким образом, здоровое страдание и здоровое плохое настроение должны быть включены в понятие эутимии.

Каким образом интервенции могут иметь дело с такой широкой концепцией, как эутимия? Существует четыре основных различных подхода к достижению эутимии.

Первый – избавиться от плохого настроения, улучшив его за счет приятных занятий и переживаний⁵. «Регенерационная терапия»⁶ вовлекает людей в позитивные упражнения и в заботу о себе, включает в себя различные занятия от настольных игр до культурных и социальных мероприятий, релаксации и созданию своего позитивного образа. Положительные результаты этой терапии были продемонстрированы в отношении подавленного настроения или отсутствия толерантности к дистрессу и способности работать. Общий смысл заключается в том, что, если вы находитесь в состоянии стресса, вы должны сделать что-то положительное для себя или больше баловать себя.

Второй подход также направлен на противодействие плохому настроению, но на этот раз путем обучения тому, как непосредственно генерировать положительные эмоции. «Терапия эутимии»⁷ учит искусству наслаждения и переживания удовольствий. «Терапия благополучия»¹ учит людей концентрироваться на составляющих позитивного настроения путем самонаблюдения, изменения дисфункциональных когнитивных функций и стимуляцией деятельности. Исследования по этим вмешательствам показали трансдиагностические положительные эффекты

у депрессивных или психосоматических пациентов. Общая суть подхода в том, чтобы улучшить способность человека генерировать положительные эмоции.

Другой вариант подхода – различные типы терапии, основанные на «осознании и принятии»⁸. Их основная цель состоит не в том, чтобы избавиться от негативных эмоций и когнитивных, а в том, чтобы изменить отношение индивидов к своему эмоциональному состоянию, своему опыту и жизненному контексту. Это достигается путем поощрения осознания и принятия неприятных ощущений посредством практики осознанности и когнитивной разрядки. Процессы принятия обязательств и изменения поведения основаны на контакте с настоящим моментом. Плохое настроение принимается и может все еще присутствовать после лечения. Этот подход характеризует более широкую концепцию эуимии, включая и плохое, и позитивное настроение. Его суть в том, чтобы принять и помирить себя с чем-то, что не может быть изменено.

Четвертый подход, который основан на схожем направлении, – это «терапия мудрости»⁹. Психология жизненного цикла описывает мудрость как психологическую способность, данную всем людям, необходимую для преодоления серьезных, необратимых или неразрешимых проблем, а также для решения ежедневных дилемм, таких как, например, решение остаться дома с больным ребенком или пойти на работу. Как и другие психологические способности, она включает около десятка суб-

менсий, таких как признание реальности (фактическое и процедурное знание, контекстуализм, релятивизация проблем и стремлений), овладение эмоциями (восприятие и принятие эмоций, спокойствие), принятие личностных ограничений (саморелятивизация, дистанцирование от себя), прояснение и самоутверждение целей и ценностей (ценностный релятивизм, прощение и принятие прошлого, терпимость к неопределенности, долгосрочная перспектива) и интерактивные компетенции (изменение перспективы, эмпатия).

«Терапия мудрости» предоставляет стратегию для перевода этих суб-менсий в лечение. Есть данные, что она эффективна у пациентов с тяжелыми нарушениями адаптации⁹. Цель вмешательства – научиться справляться с плохими и хорошими периодами одинаково. Эуимию можно определить как состояние мудрости, в котором человек чувствует себя свободно с самим собой и миром, своим прошлым, настоящим и будущим, в хорошие и плохие периоды, и не теряет мужества перед лицом невзгод и лишений.

Понятие эуимии должно отражать повседневное существование человека. Счастье ограничено очень немногими моментами в жизни. Требования, трудности, тяготы заполняют все остальное время. Боль в спине, тяжелая работа или вождение автомобиля в периоды «пробок» не приносят счастья. Но все же есть эуимия. Проблема психических заболеваний заключается в том, что люди перегружены и ослаблены ежедневными неприятностями, в то

время как здоровые люди обладают жизнестойкостью и могут справиться с плохими периодами.

Мы не должны создавать неверное представление о том, что счастье – это основная цель, к которой следует стремиться с помощью наших вмешательств. Это может привести к разочарованию. Вместо этого цель наших вмешательств – дать способность справиться с исключительными и ежедневными трудностями и обязанностями и в конце концов «чувствовать себя хорошо» (не счастливым, но эуимичным).

Michael Linden

Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Перевод: Симонов Р. В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Hofmann B. Med Health Care Philosophy 2016;19:253-64.
3. Linden M. Psychotherapeut 2013;58:249-56.
4. Ryff CD. Psychother Psychosom 2014;83:10-28.
5. Lewinsohn PM, Sullivan JM, Grosscup SJ. Psychother Theory Res Pract 1980;17:322.
6. Otto J, Linden M. Chronic Stress 2018;2:1-7.
7. Lutz R. Beiträge zur Genuss therapie. Freiburg: Lambertus, 2000.
8. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy. New York: Guilford, 1999.
9. Linden M. J Cogn Psychother 2008;22:4-14.

doi: 10.1002/wps.20718

Понимание настроения при психических расстройствах

Hasler G. Understanding mood in mental disorders World Psychiatry 2020;19(1):56-57.

Расстройства настроения и их симптомы стали основной проблемой здравоохранения и ведущей причиной инвалидизации во всем мире. В большинстве отраслей медицины основу патофизиологии составляет нормальная физиология. В психиатрии же не хватает научно обоснованных представлений о нормальном функционировании. Это особенно верно для понимания настроения. Психиатрические классификационные системы концептуализируют плохое настроение и колебания настроения как простые патологии. Позитивная психология постоянно смешивает понятие хорошего настроения с психическим здоровьем. Статья Fava и Guidi¹ является свежей альтернативой подобным взглядам на настроение и его расстройства.

Важно отметить, что интегративный подход авторов учитывает и адаптивную функцию настроения.

Биологические механизмы, лежащие в основе регуляции настроения, очень консервативны и широко распространены среди различных видов². Это дает основания предполагать, что настроение имеет важную функцию для выживания и размножения. Система вознаграждения мозга является важным центром регуляции настроения. На протяжении всей эволюции от грызунов до человека эта система увеличивалась в относительном размере, что говорит о том, что настроение для человека важнее, чем для других животных. Каковы же древние и нынешние функции настроения?

С экологической точки зрения настроение функционирует как медленно изменяющийся механизм принятия решений, который регулирует индивидуальный подход и поведение избегания. Это регулирование основано на ожидаемом уровне вознаграждения в течение более длительного периода времени. Клиницисты при изучении причин дистресса и негативных эмоций, как правило, привыкли сосредотачиваться на легко запоминающихся событиях жизни в прошлом, а не на изменениях ожидаемой степени вознаграждения в будущем. Это часто приводит к непониманию изменений настроения, которые отсрочены от любого непосредственного запускающего стимула. Хорошим примером могут служить сезонные ко-

лебания настроения, вызванные медленным незаметным снижением или повышением позитивной реакции на световые стимулы⁴. Эту природу регуляции настроения описала американская поэтесса Е. Dickinson в своем стихотворении, «так же незаметно, как печаль, уходит лето», связав циклы настроения с циклами окружающей среды.

С научной точки зрения настроение интегрирует восприятие и эмоциональные переживания с течением времени. Когда человек со временем переживает период без вознаграждений или период наказаний, у него может развиться подавленное настроение. Как правило, для изменения этого негативного, осторожного отношения и улучшения ожиданий относительно будущих показателей вознаграждения, требуется устойчивая безопасная ситуация и повторяющееся поощрение. Какова функция этого эмоционального изменения? Оно отражает специфическое предположение об окружающей среде, а именно, что неприятности и поощрения происходят циклически. В каменном веке высохший куст ежевики предсказывал появление еще большего количества высохших кустов. Удачно пойманная газель предсказывала еще большую охотничью удачу. Во многих случаях награды и не-награды все еще приходят циклами, и настроение является адаптивным. Однако при приеме на работу или поиске партнера в большом городе вознаграждения и неудачи могут быть не циклическими, а случайными. В результате эмоциональные всплески могут быть дисфункциональными. Клиницисты должны помочь пациентам отличить функциональное настроение от дисфункционального, оценивая будущие показатели вознаграждения в отдельных ситуациях.

У людей настроение субъективно. Однако настроение также регулирует более первичные когнитивные и физиологические системы организма, такие как степень активности и порог обнаружения вознаграждений и угроз, что также называется когнитивными предубеждениями. Для клиницистов важно различать эти аспекты настроения, так как они обусловлены различными неврологическими субстратами. Серотонинергическая нейромедиация особенно важна для настроения как субъективной валентности и когнитивного негативизма, в то время как катехоламины регулируют уровень мотивации и активности.

Эволюционные психиатры объясняют высокую распространенность плохого настроения, ссылаясь на принцип «детектора дыма»⁶. Это предполагает, что перед лицом неопределенности регуляция настроения предпочитает плохое настроение хорошему, потому

что результатом хорошего настроения может быть смерть из-за игнорирования риска, в то время как издержки плохого настроения включают упущенные возможности и переживания, которые не имеют большого значения в контексте эволюции. В результате важно выявить неопределенность в субъективных расчетах будущих показателей вознаграждения у пациентов, страдающих пониженным настроением.

Растущая распространенность страданий от неадаптивной регуляции настроения может отражать несоответствие между настроением и современной средой. Произошло резкое уменьшение количества экологических рисков, что отразилось на снижении числа войн, убийств и численности опасных животных. В результате системы настроения все больше и больше напоминают чувствительные и подверженные ошибкам детекторы дыма в мире, где свечи, огонь и курение вышли из моды. Кроме того, настроение не является специфичным для определенной области жизни⁷. Нельзя иметь одновременно хорошее настроение на работе и плохое настроение в семье. Настроение является общим, возможно, потому, что в древние времена возможности вознаграждения сильно коррелировали. Изобилие уничтожило почти все из них.

Еще один хороший пример возможного несоответствия настроения и окружающей среды – горе⁸. В окружении наших предков горе, возможно, имело функцию мотивации для поиска близких, которые не вернулись в лагерь. В настоящее время горе – это в основном реакция на окончательную потерю, при которой длительная печаль становится неадаптивной. Яркие воспоминания, слуховые галлюцинации и ощущаемое присутствие значимого индивида подготавливают к тяжелым и тщетным поискам. В результате современная психиатрия имеет веские основания для разработки терапевтических стратегий для людей, страдающих от длительного горя.

Поскольку связь между настроением и окружающей средой субъективна, во многом бессознательна и сложна, психиатрия склонна полностью ее игнорировать. В DSM-5 окружающая среда не играет роли при диагностике расстройств настроения. Плохое настроение, связанное с такими симптомами, как ангедония, низкий уровень энергии и негативное мышление, входит в определение депрессивного эпизода. Эта диагностическая концепция имеет смысл в среде с постоянно высоким уровнем вознаграждения. Однако не все окружение на этой планете соответствует данному описанию. Наши диагностические системы таят в себе опасность медиализации реальных социальных и экологических проблем. Дистимия и

легкая депрессия могут быть адаптивной реакцией на длительные и реально ожидаемые продолжительные неблагоприятные условия. В результате клиницистам важно тщательно учитывать индивидуальные жизненные обстоятельства, в которых развивается расстройство настроения. Столкнувшись с непреходящими невзгодами, вызванные терапией оптимизм и повышающие настроение препараты могут увеличить риск физической и психической травмы и даже смерти².

В совокупности эволюционные взгляды помогают рассматривать настроение как продукт взаимодействия между нейробиологическими механизмами и структурами, которые мы даем нашим обществам и окружающей среде. Подход Fava и Guidi имеет потенциал для выявления этих взаимодействий и содействия разработке индивидуальных терапевтических подходов, соответствующих им.

В терапии благополучия Fava, самонаблюдение и структурированный дневник помогают выявить сложные влияния окружающей среды на благополучие в течение длительных периодов времени⁹. Акцент на позитивных ситуациях и эутимии позволяет определить ожидаемые показатели вознаграждения, которые имеют решающее значение для регуляции настроения. Сбалансированное функционирование, гибкость, адаптация, открытость, поэтапное обучение, осведомленность, макроанализ, принятие, независимость, рост и процветание – вот ключевые слова этого своевременного и перспективного подхода.

Gregor Hasler

Unit of Psychiatry Research, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

Перевод: Симонов Р. В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Nettle D, Bateson M. Curr Biol 2012;22:R712-21.
3. Hasler G. Psychother Psychosom 2016;85:255-61.
4. Golder SA, Macy MW. Science 2011;333:1878-81.
5. Homan P, Neumeister A, Nugent AC et al. Transl Psychiatry 2015;5:e532.
6. Nesse RM. Evol Med Public Health 2018;2019:1.
7. Hasler G. Neurosci Biobehav Rev 2012;36:64-78.
8. Nesse R. Good reasons for bad feelings. London: Penguin, 2019.
9. Fava GA, Guidi J, Grandi S et al. Psychother Psychosom 2014;83:136-41.

doi: 10.1002/wps.20719

Неосвоенная сила аллостаза стимулируется здоровым образом жизни

McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy lifestyles World Psychiatry 2020;19(1):57-58.

Fava и Guidi¹ пишут: «Психиатры зачастую учитывают положительные характеристики пациента в своем клиническом суждении, однако текущая оценка и стратегии лечения смещаются в сторону психологической дисфункции». Точно так же слово «стресс» обычно используется для того, чтобы подчеркнуть негативный аспект переживаний, к которым мы ежедневно приспосабливаемся. Это делается таким образом, что роль кортизола обозначается только с позиции негативных последствий, без учета его положительной роли, как и роли других физиологических медиаторов, в содействии адаптации и поддержании здоровья при различном опыте, независимо от того, считаем ли мы его «стрессовым».

Действительно, слово «стресс» можно трактовать по-разному. Например, понятие «хороший стресс» предполагает, что мы рискуем, для того чтобы получить то, что хотим. Оно включает такие ситуации, как собеседование на работу или учебу, выступление перед незнакомыми людьми – в этих случаях мы чувствуем себя вознагражденными, когда добиваемся успеха. «Терпимый стресс» означает, что происходит что-то плохое, например потеря работы или смерть любимого человека, но у нас есть личные ресурсы и системы поддержки, чтобы пережить бурю. «Токсический стресс» – это такой стресс, когда у нас нет личных ресурсов или систем поддержки, и, как следствие, нам не хватает ощущения, что мы держим ситуацию под контролем. При таком стрессе со временем у нас могут возникнуть проблемы с психическим и физическим здоровьем, особенно если ситуация не разрешится.

Теперь давайте поместим эти три формы «стресса» в биологический и поведенческий контекст. Мы знаем, что «гомеостаз» означает физиологическое состояние, которое организм поддерживает для сохранения нашей жизни. Данное понятие включает поддержание температуры тела и pH в узком диапазоне, а также достаточный контроль уровня кислорода. Для поддержания гомеостаза наш организм активизирует секрецию гормонов, а также вегетативную и центральную нервную системы, чтобы помочь нам адаптироваться, например, когда мы встаем с постели утром, поднимаемся по лестнице или разговариваем. Эти системы

также включаются, когда мы удивляемся чему-то неожиданному, вступаем в спор или бежим, чтобы успеть на поезд.

Использование слова «стресс» на деле не отражает весь лежащий в его основе биологический базис. Понятие «аллостаза» в свою очередь фокусируется на активном процессе адаптации ко многим проблемам, независимо от того, считаем ли мы их стрессовыми². «Аллостатическая нагрузка» – это термин, который относится к кумулятивным изменениям в организме и головном мозге, которые вызваны нарушением регуляции и чрезмерным влиянием «медиаторов» аллостаза^{2,3}.

Основная концепция, лежащая в основе аллостатической нагрузки, является результатом выдвинутой Sapolsky «гипотезы глюкокортикоидного каскада» при стрессе и старении⁴, которая была расширена, чтобы охватить не только глюкокортикоиды, но и другие медиаторы адаптации и их защитные/адаптивные, а также повреждающие эффекты.

«Медиаторы» помогают нам адаптироваться до тех пор, пока они сбалансированно включаются, когда мы в них нуждаемся, а затем снова выключаются, когда задача решена. Когда этого не происходит, они могут вызвать нездоровые изменения в мозге и теле. Схожая ситуация наблюдается, когда они не производятся организованным и сбалансированным образом (например, выделяется слишком много или слишком мало кортизола; сохраняется повышенное или слишком низкое артериальное давление), что приводит в течение недель и месяцев к «аллостатической нагрузке». Когда износ наиболее силен, мы называем его «аллостатической перегрузкой», и именно это происходит при токсическом стрессе⁵. Например, гипертония приводит к сердечному приступу или инсульту, а абдоминальное ожирение способствует образованию химических веществ, которые ускоряют блокаду коронарных артерий и повышают риск сердечно-сосудистых нарушений.

Одним из существенных аспектов аллостаза и аллостатической нагрузки/перегрузки является реакция мозга. Теперь мы знаем, что в ходе жизненного цикла гены включаются и выключаются эпигенетически⁶. При этом существует адаптивная структурная пластичность синапсов, некоторые из кото-

рых исчезают, а другие формируются в течение суточного циркадного цикла «день» – «ночь», а также после острых и хронических стрессовых нагрузок⁷.

Дендриты нейронов в таких областях мозга, как гиппокамп, префронтальная кора, миндалина и прилежащее ядро, могут уменьшаться или расти и становиться менее или более разветвленными в результате переживаний, в том числе тех, которые называются «стрессовыми». Для здорового мозга характерны устойчивость и восстановление после окончания стрессового опыта. Тем не менее после инсульта, травмы головы или судорожного припадка может произойти необратимое повреждение и потеря нейронов из-за аллостатической перегрузки, включающей выделение возбуждающих аминокислот, кортизола и других медиаторов. Тем не менее, после инсульта компенсаторная пластичность мозга может помочь уменьшить повреждение⁸.

Как это связано с эутимией и положительными аспектами здоровья? Fava и Guidi заявляют: «Полученные данные свидетельствуют о том, что процветанию и жизнестойкости могут способствовать конкретные вмешательства, ведущие к позитивной оценке самого себя, чувству непрерывного роста и развития». Более того, они подчеркивают, что стремление к эутимии является не терапевтическим вмешательством для психических расстройств, а трансдиагностической стратегией, которая должна быть включена в индивидуальный терапевтический план. Здесь важны пластичность и устойчивость мозга.

В переводе на язык биологии стресса эутимия означает оптимальное использование аллостаза и поддержание здорового баланса, который способствует позитивным аспектам здоровья мозга и тела через здоровое поведение. Эти модели поведения включают в себя не только диету, но и адекватный и качественный сон, позитивные социальные взаимодействия, а также позитивную физическую среду, которая является безопасной и включает в себя зеленые насаждения, ведь все это уменьшает аллостатическую нагрузку. Регулярная физическая активность приносит пользу как мозгу, так и организму, по крайней мере частично, увеличивая выработку новых нейронов в гиппокампе и, как следствие, противодействуя де-

прессии и улучшая аспекты памяти. Эти основные виды здорового поведения, способствующие аллостазу, могут помочь процессу самоисцеления, поскольку врожденная адаптивная пластичность мозга может работать более эффективно.

Но самый провокационный и далеко идущий подтекст, даже выходящий за рамки эутимии, заключается в физиологическом различии между эвдемоническим образом жизни, включающим смысл и цель, и гедонистическим образом жизни, включающим поиск и нахождение удовольствия. По данным Fredrickson и соавт.⁹, у людей с гедоническим образом жизни в лейкоцитах отмечается более высокая экспрессия провоспалительных генов и сниженная экспрессия генов, участвующих в синтезе антител и реакции интерферона типа I, по сравнению с теми, кто ведет эвдемонический образ жизни. У последних наблюдается обратная карти-

на⁹ и, следовательно, более низкая аллостатическая нагрузка.

Fredrickson и соавт. продолжают утверждать, что гедонический и эвдемонический образ жизни задействуют различные генные регуляторные программы, несмотря на их сходное влияние на общее благополучие и депрессивные симптомы. Они утверждают, что «человеческий геном может быть более чувствительным к качественным изменениям в самочувствии, чем наши сознательные аффективные переживания». Очевидно, что эта провокационная идея требует еще более глубокого исследования тех аспектов психологического благополучия, позитивного мышления и эутимии, которые доступны в настоящее время.

Bruce S. McEwen

Harold and Margaret Milliken Hatch, Laboratory of Neuroendocrinology, Rockefeller University, New York, NY, USA

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

Библиография

1. Fava GA, Guidi J. *World Psychiatry* 2020;19:40–50.
2. McEwen BS, Stellar E. *Arch Intern Med* 1993;153:2093–101.
3. McEwen BS. *N Engl J Med* 1998;338:171–9.
4. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. *Endocr Rev* 1986;7:284–301.
5. McEwen BS, Wingfield JC. *Horm Behav* 2003;43:2–15.
6. Halfon N, Larson K, Lu M et al. *Matern Child Health J* 2014;18:344–65.
7. Liston C, Cichon JM, Jeanneteau F et al. *Nat Neurosci* 2013;16:698–705.
8. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:3–23.
9. Fredrickson BL, Grewen KM, Coffey KA et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13684–9.

doi: 10.1002/wps.20720

Эутимия и инвалидность

B.P. Nierenberg. *Euthymia and disabling health conditions. World Psychiatry* 2020;19(1):58–59.

Основу позитивной психологии можно рассматривать как попытку обратиться к философскому вопросу, впервые поставленному древними греками: «Что значит жить хорошей жизнью?». Когда физическое тело человека меняется, а взаимодействие человека и окружающей среды значительно затрудняется из-за хронического заболевания или инвалидности, этот вопрос становится особенно важным.

Например, после инсульта или травмы спинного мозга люди часто задаются вопросом, что ждет их в будущем. Вопрос «Что мне теперь делать?» касается и личной жизни, и работы. Уровень депрессии в этой популяции колеблется от 10 до 60%¹, а у лиц с травмой спинного мозга уровень посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) достигает 14% через шесть месяцев после травмы².

Люди с травмой спинного мозга, у которых развивается депрессия, вероятно, будут проходить через более длительные госпитализации, более сильную боль, более высокие финансовые расходы, а также снижение качества жизни³. Они должны придерживаться сложного режима ухода за собой, чтобы предотвратить такие осложнения, как пролежни, травмы кожи и инфекции мочевыводящих путей. Активный уход за собой может смягчить эти негативные последствия; однако поддерживать режим, когда вы живете с депрессией, бывает довольно сложно.

После начала реабилитации самой важной целью является помочь людям достичь максимально возможного уровня благополучия. Вмешательство, основанное на технике Mindfulness, может значительно уменьшить депрессию, тревогу и боль у людей с травмой спинного мозга⁴. Использование различных методов позитивной психологии у людей с хронической болью приводит к значительному улучшению, снижая интенсивность боли, выраженность депрессии, повышая удовлетворенность жизнью и позитивное настроение по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что эти улучшения сохранялись в течение 2,5-месячного периода наблюдения⁵.

Исследователи, которые изучали более общие факторы качества жизни и адаптации к хроническим заболеваниям или инвалидности, обнаружили, что те, кто хорошо адаптируется, не разделяют свою жизнь на «до» и «после», и сосредотачиваются на своих возможностях и обязанностях, а не только на негативе и ограниченности. Эти люди признают, что они такие же люди, какими они были до травмы, но просто имеют больше проблем⁶.

Было также обнаружено, что такие виды досуга, как положительная социальная активность (например, волонтерство) или хорошие привычки (например, регулярные физические упражнения), также способствуют выздоровлению, предоставляя возмож-

ность обнаружить уникальные способности и скрытый потенциал, построить дружеские и значимые отношения, осмыслить травматический опыт, найти смысл в повседневной жизни и генерировать позитивные эмоции⁷. Интересно отметить, что эти элементы отражают измерения благосостояния, описанные Fava и Guidi⁸.

Применение концепции эутимии к людям, живущим с инвалидностью, требует более полного понимания сильных сторон, остающихся в «новых нормальных» обстоятельствах каждого человека, при сохранении акцента на воспринимаемых трудностях.

С акцентом на эуимию можно было бы ожидать, что люди будут с большей вероятностью тратить силы в процессе реабилитации, что, возможно, приведет к более активному участию в уходе за собой. Это, в свою очередь, может привести к снижению числа госпитализаций в будущем и улучшению общего качества жизни. Таким образом, можно было бы ожидать, что лица с повышенной эуимией после реабилитации, смогут добиться дальнейшего функционального улучшения.

Учитывая нынешний акцент на профилактике заболеваний и повышении уровня здоровья, еще более важно научиться содействовать этим результатам. К сожалению, некоторые вопросы все еще остаются без ответов, требуются более конкретные исследования в этой области. К счастью, эти ис-

следования могут быть облегчены имеющимися в настоящее время действенными и надежными психометрическими инструментами для оценки различных элементов эутимии⁸.

Приспособиться к жизни с инвалидностью непросто. Как писал R. Trieschmann о более личных аспектах жизни с травмой спинного мозга: «Люди с этой травмой представляют собой довольно разнородную группу, но у них есть одна общая черта: инвалидность наказывает их и ограничивает их свободу»⁹. Усиливая эутимическую адаптацию, это «наказание» и «ограничение свободы» можно было бы воспринять в ином свете. Использование этого понятия должно быть распространено на другие состояния, такие как потеря конечностей,

травмы головного мозга и различные хронические заболевания.

Использование эутимической концепции может привести к значительному улучшению качества жизни и благосостояния реабилитируемого населения. В такой модели создание новых психологических сил может облегчить адаптацию к существенным изменениям в жизни, сопровождающим хроническое заболевание / инвалидность.

Barry P. Nierenberg¹

¹College of Psychology, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL, USA

Перевод: Симонов Р. В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Migliorini C, Tonge B, Taleporos G. Aust NZ J Psychiatry 2008;42:309-14.
2. Kennedy P, Evans MJ. Spinal Cord 2001;39:381-6.
3. Fann JR, Bombardier CH, Richards JS et al. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:352-60.
4. Hearn JH, Cotter I, Finlay KA. Arch Phys Med Rehabil 2019;100:17-25.
5. Müller R, Gertz KJ, Molton IR et al. Clin J Pain 2016;32:32-44.
6. Hammell KW. Spinal Cord 2007;45:124-39.
7. Nierenberg B, Mayersohn G, Serpa S et al. Rehabil Psychol 2016;61:32-43.
8. Fava GA, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
9. Trieschmann R. Spinal cord injuries: the psychological, social, and vocational rehabilitation, 2nd ed. New York: Demos, 1988.

doi: 10.1002/wps.20721

Стремление к эутимии: релевантны ли культурные факторы?

S.K. Chaturvedi, S. Parameshwaran The pursuit of euthymia: are cultural factors relevant? World Psychiatry 2020;19(1):59-60.

Fava и Guidi¹ цитируют определение эутимии Демокрита, где оно трактуется как состояние спокойного удовлетворения и равновесия эмоций. В индийской культуре есть два родственных понятия, которые можно считать подобными эутимии, – невозмутимость и равновесие.

В буддийской литературе термин «невозмутимость» обозначает ментальное состояние или черту характера, которые не могут быть поколеблены предубеждениями и предпочтениями², «уравновешенность перед лицом всякого рода переживаний, независимо от любого удовольствия или боли»³ и «уравновешенную реакцию на радость и страдание, которая защищает человека от эмоционального возбуждения»^{4,5}.

Невозмутимость мало обсуждалась в контексте западных психологических теорий⁴, но она проявляется в таких родственных понятиях, как принятие, неосуждение, нестремление и нереактивность – особенно в контексте практики медитации осознанности (Mindfulness).

Desbordes с соавт.⁴ рассмотрели психологические, физиологические и нейровизуализационные аспекты невозмутимости и предположили, что она потенциально охватывает наиболее важные психологические элементы благополучия. Перефразируя его определение в современных терминах, невозмутимость – это уравновешенное психическое состояние или диспозиционная тенденция по отношению ко всем переживаниям или объектам, независимо от их аффективной оценки (приятной, неприятной или нейтральной) или источника⁴.

Невозмутимость ума – это способность сохранять устойчивость ума, возможность быть уравновешенным во всех условиях жизни, довольным, спокойным и мирным. Невозмутимость – это способность оставаться бодрым в неблагоприятных условиях, встречать опасность лицом к лицу, иметь присутствие духа и терпение, чтобы переносить оскорбления, травмы и гонения, не подвергаясь эмоциональному влиянию⁶. Это описание очень близко к первоначальному происхождению термина euthymia (греческое происхождение: eu – «хорошо» и thymos – «душа»).

Оценка невозмутимости, как субъективно, так и объективно, имеет несколько проблем. Невозмутимость может быть трудно отличима от апатии, безразличия и эмоциональной холодности, а также от других ситуаций с пониженной эмоциональной реакцией на стимул.

Понятие «уравновешенность» отражает состояние, которое позволяет выражать эмпатию, не позволяя субъективным или реактивным эмоциям затуманить свое суждение. «Эмоциональное равновесие» характеризует уравновешенное и рациональное психическое состояние, вне зависимости от внешних раздражителей⁷.

Может показаться, что невозмутимость и уравновешенность указывают на «оптимальное сбалансированное благополучие», которое может варьировать от человека к человеку в зависимости от социокультурных и духовных факторов. Это динамические состояния, лежащие в континууме, взаимосвязанные и трудно поддающиеся

оценке с помощью нормативных показателей.

Gross и др.⁸ разработали перспективный подход к регулированию благополучия. Desbordes с соавт.⁴ описали невозмутимость как стратегию регуляции эмоций, которая может изменить как амплитуду, так и качество ответов. Если эутимия является аффективным состоянием, то она, вероятно, возникает в результате адаптивной регуляции аффекта и порождения, что крайне сходно с определением невозмутимости. Однако эмоции имеют больше параметров, чем аффект, то есть поведенческий, когнитивный и соматический компоненты. Чувства также выражаются в телесных формах, в метафорах и идиомах, так же как идиомы страдания. С другой стороны, некоторые пациенты считают эуимию удручающей, жалуются на «неспособность чувствовать» и ищут ситуации, которые могут вызвать чувства или ощутить эмоции (метаэмоции).

С точки зрения терапии как психотерапия, так и фармакотерапия (нормотимики), вероятно, помогают человеку достичь эутимии. Тем не менее у многих из нас есть пациенты, жалующиеся на то, что они потеряли творческий потенциал, искру, энергию или рвение, которые были у них до начала болезни. Такие пациенты могут быть оценены как эутимические, но чувствуют себя не так, как в преморбиде. В этих случаях эутимия не может быть идеальной целью восстановления. Для достижения невозмутимости могут потребоваться дополнительные и альтернативные методы лечения, например йога и Mindfulness.

Мы надеемся, что поиски эутимии вызовут дискуссию об универсально приемлемой модели эмоций, их вариаций и их нарушений. Можно отчасти согласиться с Fava и Guidi в том, что психологическое благополучие нуждается в интегративной структуре, которая может быть включена в понятие эутимии. В этом контексте можно рассмотреть конструкции невозмутимости и уравновешенности, какими бы сложными они ни казались.

Santosh K. Chaturvedi, Soumya Parameshwaran

Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences, Bangalore, India

Перевод: Симонов Р. В. (Санкт-Петербург)

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

Библиография

1. Fava G, Guidi J. World Psychiatry 2020;19:40-50.
2. Bhikkhu T. Wings to awakening: an anthology from the Pali Canon. Barre: Dhamma Dana, 1996.
3. Bodhi B. A comprehensive manual of Abhidhamma: the philosophical psychology of Bud-

dhism. Onalaska: Buddhist Publication Society Pariyatti Editions, 2000.

4. Desbordes G, Gard T, Hoge EA et al. Mindfulness 2015;6:356-72.
5. Bodhi B. In the Buddha's words: an anthology of discourses from the Pali Canon. Somerville: Wisdom Publications, 2005.
6. Saraswati S. The yoga of equanimity. Bihar: Yoga Publications Trust, 2010.
7. Kalra S, Joshi A, Kalra B et al. Ind J Endocrinol Metab 2017;21:893-7.
8. Gross JJ, Uusberg H, Uusberg A. World Psychiatry 2019;18:130-9.

doi: 10.1002/wps.20722

20-летнее катамнестическое исследование соматической заболеваемости и смертности у больных шизофренией на антипсихотической терапии в общенациональной когорте из 62 250 пациентов (fin20)

Heidi Taipale^{1,3}, Antti Tanskanen^{1,2,4}, Juha Mehtälä⁵, Pia Vattulainen⁵, Christoph U. Correll⁶⁻⁹, Jari Tiihonen^{1,2,10}

¹Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;

²Department of Forensic Psychiatry, University of Eastern Finland, Niuvanniemi Hospital, Kuopio, Finland;

³School of Pharmacy, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland;

⁴Public Health Evaluation and Projection Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland;

⁵EPID Research Oy, Espoo, Finland;

⁶Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA;

⁷Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA;

⁸Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA;

⁹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;

¹⁰Center for Psychiatry Research, Stockholm City Council, Stockholm, Sweden

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

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

Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19 (1): 61-68.

Резюме

Антипсихотики эффективны в отношении предотвращения рецидивов при шизофрении, но считается, что их длительное применение вредит соматическому благополучию пациентов. Тем не менее, нет долгосрочных исследований, подтверждающих эту точку зрения. Целью представленного общенационального, когортного исследования, основанного на регистрах данных, явилась оценка риска госпитализации из-за проблем с физическим здоровьем как маркера заболеваемости тяжелыми соматическими болезнями, риска смертности от всех причин, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от самоубийств, связанных с приемом антипсихотических препаратов среди всех больных шизофренией, находившихся на стационарном лечении с 1972 по 2014 год в Финляндии (N=62 250) с периодом катамнестического наблюдения до 20 лет (медиана: 14,1 года). Изучалось влияние использования антипсихотических препаратов в целом (то есть лечение любым антипсихотиком по сравнению с отсутствием антипсихотического лечения) и влияние отдельных антипсихотиков, анализировались следующие исходы: госпитализация в связи с соматическим и сердечно-сосудистым заболеванием, смерть от всех причин, в том числе в результате сердечно-сосудистых заболеваний и суицида. С целью устранения систематических ошибок отбора анализ госпитализаций проводился на основании данных на уровне одного лица путем сравнения у одного и того же индивидуума периодов, когда антипсихотики применялись и не применялись, с помощью стратифицированной модели Кокса. Оценка смертности проводилась на основании сопоставления данных между пациентами с помощью традиционных многомерных моделей Кокса. Скорректированные отношения рисков (aHR) для госпитализации по причине любой соматической патологии и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием составили 1,00 (95% CI: 0,98–1,03) и 1,00 (95% CI: 0,92–1,07) при использовании любого антипсихотика по сравнению с периодами без антипсихотического лечения для одного и того же индивидуума. aHR составил 0,48 (95% CI: 0,46–0,51) для смертности от всех причин, 0,62 (95% CI: 0,57–0,67) – для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и 0,52 (95% CI: 0,43–0,62) – для смертности от самоубийств при сравнении периодов применения и отсутствия антипсихотической терапии. Наиболее благоприятные показатели смертности были связаны с применением клозапина: от всех причин (aHR=0,39, 95% CI: 0,36–0,43), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=0,55, 95% CI: 0,47–0,64) и от самоубийств (aHR=0,21, 95% CI: 0,15–0,29). Кумулятивная смертность в течение максимального периода наблюдения в 20 лет составила 46,2% в отсутствие антипсихотической терапии, 25,7% – при применении любого антипсихотика и 15,6% – при использовании клозапина. Эти данные означают, что длительное применение антипсихотиков не способствует увеличению заболеваемости тяжелыми соматическими заболеваниями, ведущими к госпитализации, но сочетается со значительным снижением смертности, особенно у пациентов, принимающих клозапин.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотическое лечение, соматическая заболеваемость, госпитализация, смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, суицид, клозапин.

Эффективность антипсихотиков в отношении предотвращения рецидива при шизофрении доказана как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ)¹, так и в обсервационных исследованиях, включающих реальных пациентов с длительными периодами наблюдения². Тем не менее использование антипсихотиков связано с риском развития серьезных побочных эффектов, таких как поздняя дискинезия^{3,4}. Кроме того, антипсихотические препараты оказывают многочисленные побочные эффекты на соматическое состояние больных⁵⁻⁷. При краткосрочном лечении их использование сопряжено с увеличе-

нием веса, дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, удлинением интервала QTc и внезапной сердечной смертью⁸⁻¹¹, и многие из этих побочных эффектов обусловлены их фармакологическим действием^{9,11,12}. Тем не менее недостаточно изучены связи кардиометаболических побочных эффектов антипсихотиков с ростом соматической заболеваемости и смертности при их длительном применении^{13,14}.

Согласно метаанализу исследований, проведенных в разных странах, средняя продолжительность жизни больных шизофренией на 14,5 лет меньше по сравнению с об-

щей популяцией¹⁵. Результаты нашего недавнего большого общенационального когортного исследования показали, что разница в продолжительности жизни не изменилась в течение последних 30 лет¹⁶. Неизменно повышенная смертность среди пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией была объяснена одновременным снижением у последних количества самоубийств и увеличением случаев смерти от рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Неизменная преждевременная смертность при шизофрении также может быть связана с длительным применением антипсихотиков. Тем не менее недавно проведенные систематические обзоры и метаанализы краткосрочных плацебо-контролируемых РКИ указывают на 30–50% снижения риска смертности при применении антипсихотиков по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии^{17,18}, хотя в одном из этих исследований¹⁸ продолжительность периода лечения активным препаратом и плацебо не была одинаковой, а в другом – статистическая мощность выборки была недостаточной, чтобы достичь значимых различий¹⁷.

Обширные обсервационные исследования также свидетельствуют о положительном влиянии антипсихотических препаратов на показатели смертности от всех причин, что связывают с ведением более здорового образа жизни, меньшим повышением уровня кортизола, связанного с психозом, и улучшением вторичной профилактики в рамках взаимодействия пациентов, получающих антипсихотики, с системой оказания медицинской помощи^{19–22}.

Количество долговременных исследований соматической заболеваемости и смертности, связанных с применением антипсихотиков¹, недостаточно, но является крайне важным для более глубокой оценки соотношения риска и пользы от использования этих препаратов при лечении шизофрении в долгосрочной перспективе¹³. Таким образом, мы стремились изучить риск госпитализации из-за проблем с физическим здоровьем как маркера заболеваемости тяжелыми соматическими болезнями, риск смертности от всех причин, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств, связанных с приемом антипсихотических препаратов в общенациональной когорте больных шизофренией с периодом наблюдения до 20 лет.

МЕТОДЫ

Исследуемая группа

Исследуемая группа была определена на основе общенационального реестра больничных выписок, который ведется Национальным институтом здравоохранения и социального обеспечения (the National Institute of Health and Welfare). В исследуемую группу вошли все лица, проходившие стационарное лечение в связи с шизофренией в Финляндии в период 1972–2014 гг.^{2,23} Отбор пациентов выполнялся на основании диагноза «шизофрения» при выписке (коды МКБ-10 F20 и F25; коды МКБ-9 и МКБ-8 295*).

Вся когорта (названная преобладающей когортой) включала 62 250 пациентов с шизофренией, в то время как инцидентная когорта (пациенты с первым эпизодом) включала 8 719 человек, которые были впервые госпитализированы в связи с шизофренией в 1996–2014 гг. и не принимали антипсихотические препараты в течение года, предшествующего госпитализации.

Катамнестическое наблюдение было начато 1 января 1996 г. в отношении большинства случаев заболевания и при первой выписке из стационара в группе инцидентов. Наблюдение завершалось в случае смерти пациента или наступления 31 декабря 2015 г. в зависимости от того, что наступало раньше.

Учет приема препаратов

Поскольку отпуск лекарств в данных рецептурного реестра регистрируется в соответствии с классификационными кодами Анатомо-терапевтической-химической классификации, мы определяли антипсихотические препараты как класс N05A, за исключением препаратов лития. Метод PRE2DUP использовался для определения периода употребления препаратов, т. е. учитывалось, когда прием лекарства начинался и заканчивался, на основании дат покупки, количества выданных лекарств и персональных схем назначения²⁴.

Исходы

Были изучены два варианта госпитализаций: госпитализация в связи с соматическим заболеванием (все госпитализации, кроме психиатрических, то есть за исключением кодов МКБ-10 F* в качестве основных диагнозов) и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (коды МКБ-10 I00–I99). Были проанализированы три варианта смертей: смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (коды МКБ-10 I00–I99) и смерть от самоубийств (X60–X84). Катамнестические данные о смертности в стационаре спустя первые семь дней госпитализации подвергались цензурированию в связи с недостаточностью данных о лекарственной терапии во время стационарного лечения. Анализ чувствительности для смертности от всех причин проводился без подобного цензурирования.

Статистический анализ

Анализ госпитализаций (в связи с соматическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями) выполнялся на основании данных на уровне одного лица для повторяющихся событий. Была применена стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса²⁵, в которой каждый индивидум представлял собой страту и риск исхода сравнивался между периодами применения и отсутствия применения препарата для каждого человека в отдельности. Период наблюдения для каждого индивидума обнулялся после каждого исхода. Такой дизайн позволял контролировать все неизменные во времени ковариаты (такие как генетика и пол) и делать поправку только на изменяющиеся во времени ковариаты. К последним относились порядок применения лекарственной терапии, время с момента включения в когорту и использование других психотропных средств (антидепрессанты, бензодиазепины и аналогичные препараты, литий и другие стабилизаторы настроения).

Результаты смертности анализировались с помощью традиционных многомерных регрессионных моделей Кокса. Данные анализа корректировались с учетом пола, возраста при включении в когорту, года включения в когорту, времени с момента постановки диагноза, количества предшествующих психиатрических госпитализаций, порядка применения антипсихотических препаратов, наличия сопутствующей терапии, отсутствия приверженности лечению, предшествующего использования инъекционных антипсихотиков длительного действия (ИАДД), суицидальной попытки в анамнезе, злоупотребления психоактивными веществами и сопутствующих соматических заболеваний.

Анализ чувствительности проведен среди пациентов инцидентной группы, при этом были исключены данные о первых десяти годах катамнестического наблюдения для каждого пациента (анализ долгосрочной выживаемости). Долгосрочная выживаемость проанализирована с целью изучить долгосрочные эффекты антипсихотической терапии на смертность от всех причин после того, как пациенты преодолели самый высокий риск суицида²⁶. Кроме того,

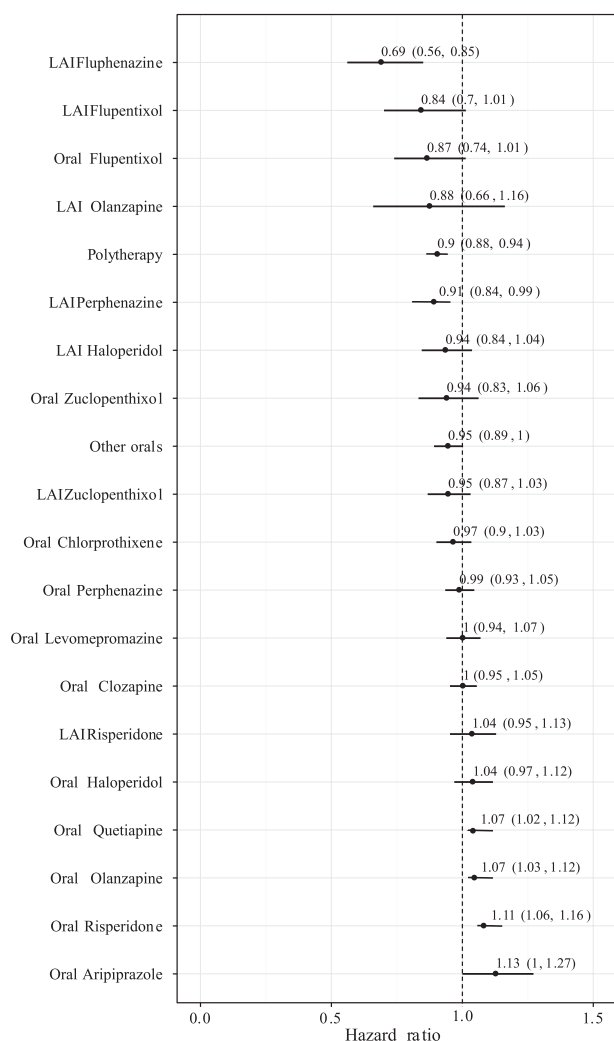


Рисунок 1. Риск госпитализации в связи с соматическим заболеванием в преобладающей когорте при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

были построены зависимые от времени кривые Каплана–Мейера для смертности от всех причин, чтобы сопоставить риск смертности при применении антипсихотической терапии по сравнению с ее отсутствием в общем, а также для десяти наиболее часто используемых антипсихотиков.

Сопоставлены периоды монотерапии отдельными антипсихотиками и все периоды использования более одного антипсихотического препарата, кодируемые как «политерапия». Дополнительно проведен анализ моделей применения «любой терапии», в которых использование определенного препарата оценивалось как «да» или «нет», независимо от сопутствующего применения других антипсихотических средств, но с поправкой на эту переменную. Порог значимости для значений p был скорректирован для множественных сравнений с помощью метода контроля ложных отклонений гипотез Бенджамини–Хохберга.

Для оценки кумулятивного воздействия антипсихотиков проведен анализ чувствительности к совокупной доле дней приема антипсихотиков во время амбулаторного наблюдения в форме вложенного исследования «случай–контроль» для пациентов инцидентной группы. Дни приема антипсихотиков изучались в период амбулаторного наблюдения с использованием следующей категоризации: 0% (полное отсутствие приверженности лечению), >0–80% (частичная приверженность) и ≥80% (соблюдение лекарственного ре-

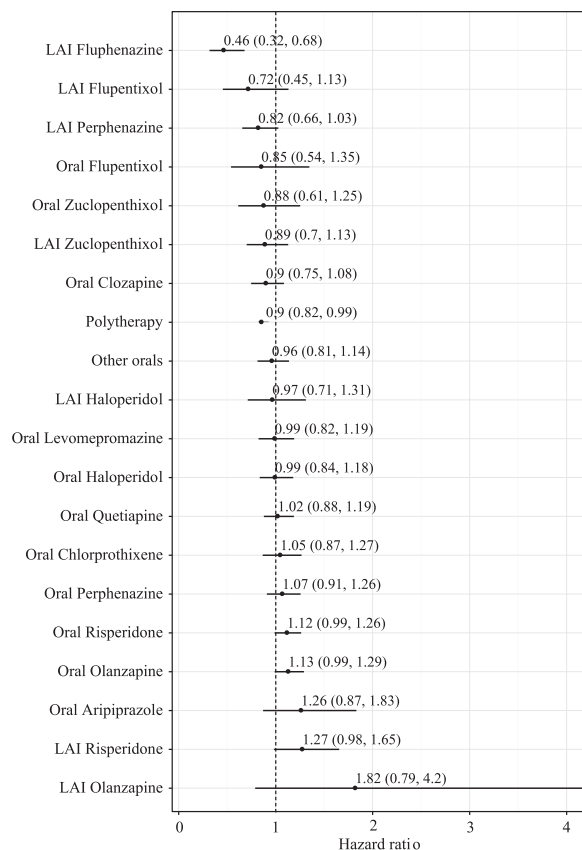


Рисунок 2. Риск госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием в преобладающей когорте при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

жима). В качестве исходов рассматривались смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследовательский проект был одобрен Комитетом по этике Национального института здравоохранения и социального обеспечения Финляндии (the Finnish National Institute for Health and Welfare). Дополнительные разрешения были предоставлены соответствующими институциональными организациями института, Института социального страхования Финляндии (the Social Insurance Institution of Finland) и Статистического управления Финляндии (Statistics Finland).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В начале наблюдения средний возраст пациентов составил 45,6 года (интерквартильный размах, IQR=34,6–57,9; медиана=46,8) в преобладающей когорте (N=62 250) и 36,2 года (IQR=26,2–52,3, медиана=41,2) в когорте инцидентов (N=8719). Доля мужчин составила 50,2% в преобладающей когорте и 56,2% в инцидентной группе. Распространенность сопутствующих заболеваний на исходном уровне в преобладающей когорте была следующей: алкоголизм или токсикомании – 4,0%, сердечно-сосудистые заболевания – 4,8%, диабет – 5,1%, заболевания печени – 0,2% и заболевания почек – 0,8%.

Средняя длительность катамнестического наблюдения составила 14,1 года (IQR=6,9–20,0) для преобладающей когорты и 10,1 года (IQR=5,0–14,3) для инцидентной когорты. За время наблюдения умерло 13 889 (22,3%) человек из преобладающей когорты, а 42 271 человек (67,9%) были госпитализированы в соматический стационар. Соответ-

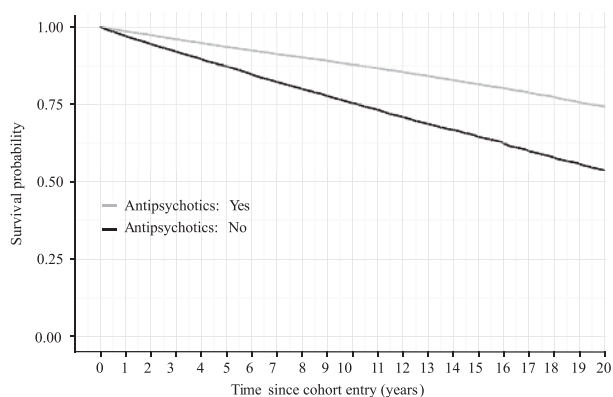


Рисунок 3. Смертность от всех причин среди пациентов преобладающей когорты на антипсихотическом лечении по сравнению с теми, кто не получал антипсихотического лечения. Survival probability – вероятность выживания, time since cohort entry (years) – время с момента включения в когорту в годах. Применение большинства антипсихотических средств в виде монотерапии было связано с более низким риском смерти (Рисунок 4), аналогичные результаты получены по данным анализа использования любой антипсихотической терапии.

ствующие показатели для инцидентной когорты составили 1160 (13,3%) и 4488 (51,5%). После цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней медиана времени наблюдения составила 13,2 года (IQR=6,2–19,3) в преобладающей когорте и 9,4 года (IQR=4,5–13,6) в группе инцидентов.

Применение антипсихотиков в виде монотерапии не было сопряжено с повышением риска госпитализаций в связи с соматическими заболеваниями (скорректированное отношение рисков, aHR=1,00, 95% CI: 0,98–1,03) по сравнению с периодами отсутствия антипсихотической терапии у одного и того же человека (153 149 соматических госпитализаций на 579 306 человеко-лет при использовании антипсихотиков против 49 717 соматических госпитализаций на 188 107 человеко-лет в отсутствие антипсихотической терапии).

Из всех рассмотренных антипсихотиков применение флуфеназина в форме ИАДД ассоциировалось с наибольшим снижением риска (HR=0,69, 95% CI: 0,56–0,85), тогда как использование кветиапина, оланзапина, рисперидона и арипипразола было сопряжено с небольшим повышением риска соматических госпитализаций. Точечные оценки для большинства других антипсихотических препаратов составили около 1,0, а доверительные интервалы пересекали 1,0 (Рисунок 1).

Практически аналогичные результаты получены для отдельных антипсихотиков, используемых в рамках любой схемы терапии (в сочетании с другими антипсихотическими средствами или без них), а также после того, как модель монотерапии была дополнена данными о применении соматических препаратов в качестве сопутствующей терапии.

Применение антипсихотиков не было связано с повышенным риском госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (aHR=1,00, 95% CI: 0,92–1,07) по сравнению с периодами отсутствия антипсихотической терапии у одного и того же человека. Применение флуфеназина в форме ИАДД в качестве монотерапии было связано со значительным снижением риска госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (aHR=0,46, 95% CI: 0,32–0,68) (Рисунок 2).

Смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, принимавших какие-либо антипсихотики, по сравнению с теми, кто их не принимал (Рисунок 3). По данным моделей Каплана–Мейера, кумулятивная смертность в течение периода наблюдения длительностью до 20 лет составила 46,2% при отсутствии антипсихотической терапии, 25,7% – при применении любого антипсихотика и 15,6% –

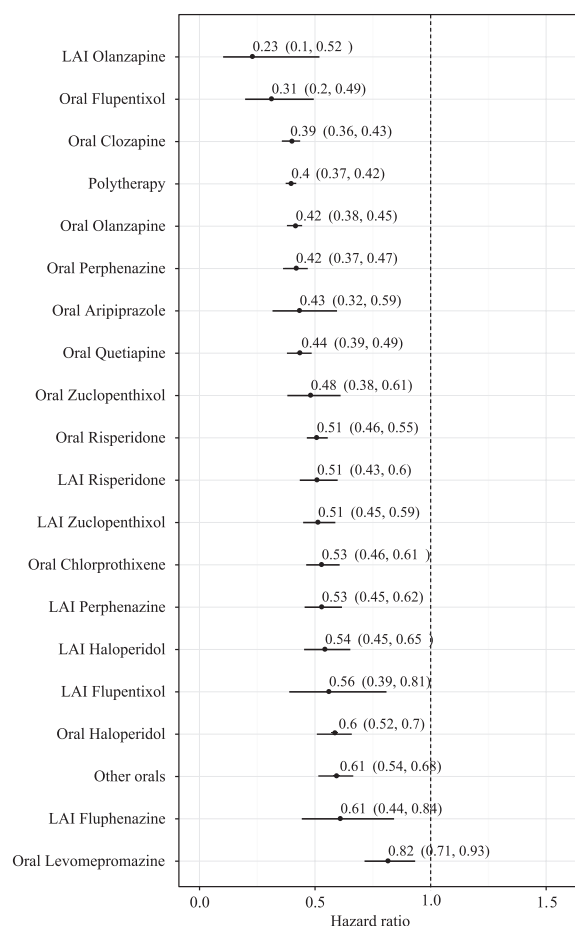


Рисунок 4. Смертность от всех причин у пациентов преобладающей когорты при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

при применении клозапина ($p<0,0001$). При использовании антипсихотиков по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии в преобладающей когорте aHR для смертности от всех причин составило 0,48 (95% CI: 0,46–0,51) (8264 смертей на 577 417 человеко-лет при применении антипсихотиков против 5635 смертей на 187 773 человеко-года при отсутствии антипсихотической терапии). Соответствующие данные в контрольной группе составили aHR=0,64 (95% CI: 0,55–0,75) (540 смертей на 55 069 человеко-лет при применении антипсихотиков против 620 смертей на 25 634 человеко-года при отсутствии антипсихотической терапии).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в преобладающей когорте также была значительно ниже (aHR=0,62, 95% CI: 0,57–0,67) при применении любого антипсихотика по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии. Соответствующий показатель в инцидентной когорте aHR составил 0,83 (95% ДИ: 0,63–1,09). Ни один антипсихотик не приводил к повышению риска. Напротив, использование ряда антипсихотических препаратов было связано со значительным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с таковым в отсутствие антипсихотической терапии (aHR=0,14, 95% CI: 0,02–1,01 для оланзапина в форме ИАДД; aHR=0,24, 95% CI: 0,11–0,54 для пероральной формы флуфентиксола) (Рисунок 5).

Смертность от самоубийств в преобладающей когорте была значительно ниже (aHR=0,52, 95% CI: 0,43–0,62) при применении антипсихотиков по сравнению с отсутствием

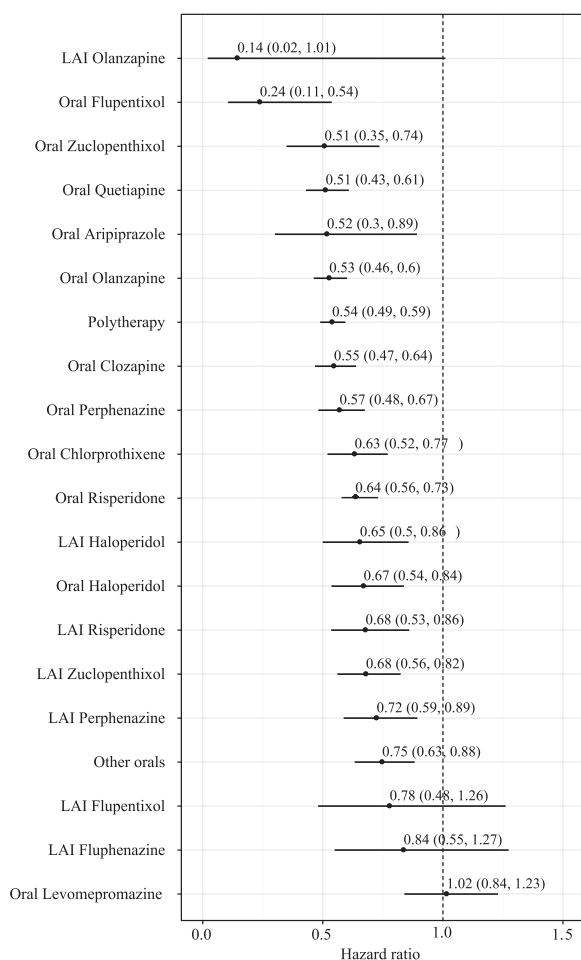


Рисунок 5. Смартность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов преобладающей когорты при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

антипсихотической терапии. Соответствующий показатель aHR в инцидентной когорте составил 0,50 (95% CI: 0,33–0,74). Применение ряда антипсихотиков было связано со снижением смертности от самоубийств (Рисунок 6).

В целом, наиболее благоприятные показатели смертности отмечались при лечении клозапином, включая смертность от всех причин (aHR=0,39, 95% CI: 0,36–0,43), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=0,55, 95% CI: 0,47–0,64) и самоубийств (aHR=0,21, 95% CI: 0,15–0,29). Какой-то период времени клозапин принимали 14 350 (23,1%) пациентов. Наименьший эффект на смертность оказывал левомепромазин: смертность от всех причин (aHR=0,82, 95% CI: 0,71–0,93), от сердечно-сосудистых заболеваний (aHR=1,02, 95% CI: 0,84–1,23) и от самоубийств (aHR=0,81, 95% CI: 0,52–1,26).

Результаты анализов чувствительности у пациентов с первым эпизодом соответствовали результатам первичных анализов (монотерапия клозапином: aHR=0,42, 95% CI: 0,30–0,59 для смертности от всех причин и aHR=0,46, 95% CI: 0,19–1,09 для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Использование любых ИАДД по сравнению с эквивалентными пероральными антипсихотиками показало аналогичные риски смертности (aHR=1,00, 95% CI: 0,93–1,07). Анализы смертности от всех причин в преобладающей когорте без цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней дали результаты, аналогичные полученным после цензурирования.

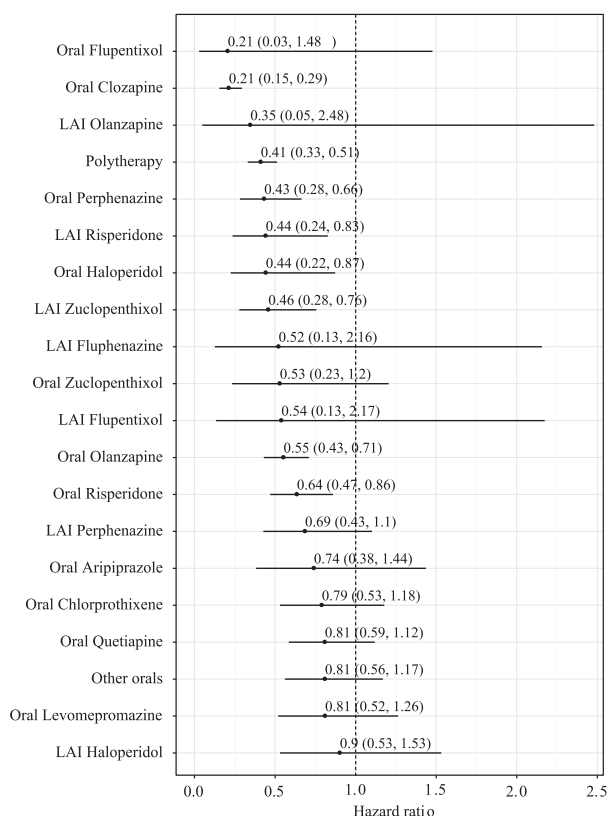


Рисунок 6. Смартность от самоубийств среди пациентов при монотерапии различными антипсихотиками по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии в преобладающей когорте после цензурирования данных о госпитализациях свыше 7 дней (скорректированные отношения рисков с 95% ДИ). LAI (ИАДД) – инъекционные антипсихотики длительного действия. Oral – пероральная форма. Hazard ratio – отношение рисков.

При анализе чувствительности после исключения данных о первых 10 годах наблюдения наиболее благоприятные показатели смертности от всех причин наблюдались при терапии оланзапином в форме ИАДД (aHR=0,13, 95% CI: 0,03–0,53) и пероральной формой флупентиксола (aHR=0,36, 95% CI: 0,16–0,81), тогда как клозапин занял 7 место среди 19 наиболее часто используемых антипсихотиков (aHR=0,47, 95% CI: 0,41–0,54).

Результаты анализов чувствительности в рамках вложенного исследования «случай–контроль» в отношении связей между кумулятивным действием антипсихотической терапии и смертностью от всех причин и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний также соответствовали результатам первичных анализов. По сравнению с отсутствием антипсихотической терапии при сравнении антипсихотиков $\geq 80\%$ времени амбулаторного наблюдения было связано со снижением риска смертности от всех причин (скорректированное отношение шансов, aOR=0,73, 95% CI: 0,60–0,88). Что касается смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, применение антипсихотиков также было связано со снижением риска, но доверительные интервалы были широкими, что приводило к статистически незначимым результатам (aOR=0,80, 95% CI: 0,57–1,12). Результаты применения клозапина были аналогичны таковым при применении любого антипсихотика, как в отношении смертности от всех причин (aOR=0,61, 95% CI: 0,44–0,86), так и в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (aOR=0,54, 95% CI: 0,21–1,39).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении нерандомизированного наблюдательного исследования, проведенного на общенациональной выборке

пациентов с длительностью наблюдения до 20 лет (в среднем 14,1 года), мы обнаружили, что применение антипсихотиков у больных шизофренией не было связано с повышенным риском госпитализации в связи с соматической и сердечно-сосудистой патологией. Более того, применение антипсихотиков было связано со снижением риска смертности от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств, в том числе при анализе их кумулятивного действия. Из специфических антипсихотических средств применение клозапина было связано с наиболее благоприятными результатами в отношении снижения смертности.

Наши результаты, касающиеся связи между использованием антипсихотиков и смертностью, согласуются с результатами более ранних наблюдательных исследований^{19–22,27}. Тем не менее, настоящее исследование уникальным образом дополняет научные данные, так как выполнено на самой большой из когда-либо представленных когорт, что позволяет провести содержательный анализ влияния отдельных антипсихотиков, а также включает в себя данные длительного катамнестического наблюдения до 20 лет по сравнению с 5–11 годами наблюдения в предыдущих исследованиях. Таким образом, мы смогли оценить отдаленные результаты, что важно из-за длительного течения шизофрении и развития побочных эффектов в результате длительного кумулятивного воздействия антипсихотической терапии.

Что касается соматической заболеваемости, периоды применения антипсихотических препаратов не были сопряжены с повышением риска госпитализаций в связи с соматическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Может показаться, что полученные данные о долгосрочных исходах противоречат сведениям о неблагоприятных последствиях краткосрочного применения антипсихотиков, в том числе увеличении веса и ожирении, нарушении толерантности к глюкозе, дислипидемии и сердечно-сосудистых событиях, которые являются косвенными факторами риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний^{9,11,12,14}. Вероятным объяснением этого противоречия является улучшение контроля за психиатрическими симптомами в связи с использованием антипсихотиков, что, в свою очередь, может приводить к улучшению соблюдения норм здорового образа жизни и обращению за медицинской помощью при соматических заболеваниях¹³.

Среди больных шизофренией малоподвижный образ жизни, ожирение и курение^{6,28,29} имеют большую распространенность, они реже получают адекватную фармакотерапию при гипертензии и дислипидемиях^{30,31} и редко сдают анализы на предмет нарушения толерантности к глюкозе и липидного спектра^{32,33}. Это общее проблемное снижение адекватности вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, вероятно, усугубляется у пациентов с шизофренией, не принимающих антипсихотики.

Существует несколько других возможных механизмов, объясняющих снижение смертности у пациентов, получающих антипсихотическое лечение. Антипсихотики способствуют редукции симптомов шизофрении, и это может быть основным фактором снижения смертности от самоубийств²⁰. Снижение уровня стресса также может оказывать благотворное влияние на уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Курение и высокое артериальное давление являются одними из наиболее важных факторов риска смертности от сердечно-сосудистой патологии³⁴, а применение антипсихотиков, особенно клозапина, способствует снижению артериального давления, а также, возможно, никотиновой зависимости^{35,36}.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами исследования, проведенного в Швеции²¹. Однако следует отметить некоторые различия в сравнительной эф-

фективности отдельных антипсихотических средств. В шведском исследовании применение ИАДД было связано со снижением риска смертности от всех причин на 33% по сравнению с использованием аналогичных пероральных антипсихотиков²¹, в то время как в нашем исследовании не было обнаружено существенной разницы между влиянием ИАДД и пероральных антипсихотических препаратов. Превосходство ИАДД по результатам шведского исследования может быть обусловлено тем, что эти препараты использовались чаще (29% от всех применяемых антипсихотиков в человеко-годах) в течение периода наблюдения (2006–2013 гг.)²¹ по сравнению с финским исследованием (8,5% от всех применяемых антипсихотиков в человеко-годах в период 1996–2015 гг.).

Мы обнаружили, что применение клозапина было ассоциировано с самыми низкими показателями смертности, что соответствует данным метаанализа Vermeulen et al.³⁷, в котором сообщалось, что непрерывное лечение клозапином связано с примерно на 40% более низкой смертностью от всех причин по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. Клозапин рекомендуется применять после того, как два других антипсихотика оказались неэффективными³⁸, и, следовательно, терапия этим препаратом обычно начинается на более поздних стадиях заболевания. Поскольку смертность может быть особенно высокой на ранней стадии болезни³⁹, позднее назначение клозапина может привести к систематической ошибке анализа выживаемости. Поэтому мы провели анализ чувствительности, исключив первые десять лет наблюдения. Полученные данные показали несколько меньшую сравнительную эффективность клозапина, он занял 7-е место среди 19 антипсихотиков, наиболее часто используемых в качестве монотерапии. Эти данные свидетельствуют о том, что систематическая ошибка при анализе выживаемости, связанная со смертностью на ранней стадии, может в некоторой степени влиять на порядок ранжирования антипсихотиков.

Насколько нам известно, наше исследование заболеваемости и смертности во время антипсихотического лечения проведено на самой большой когорте с самым длительным периодом последующего наблюдения больных шизофренией или любым другим диагнозом. Результаты могут быть применимы для стран с государственной системой здравоохранения, в которых антипсихотики предоставляются пациентам на льготных условиях. Использование антипсихотиков моделировалось с помощью метода PRE2DUP24, который дает надежную оценку использования лекарств и работает лучше, чем другие ранее применявшиеся методы моделирования данных, полученных на основе реестров⁴⁰.

Результаты госпитализации были проанализированы путем сопоставления данных на уровне одного лица. Подобный дизайн позволял контролировать все не зависящие от времени факторы, а следовательно, превосходит другие варианты анализов, нуждающихся в корректировке таких фиксированных и даже неизмеримых характеристик, как диета, физические упражнения и генетические факторы. Этот дизайн позволяет учесть тяжесть заболевания, что является преимуществом по сравнению с традиционными наблюдательными исследованиями, и делать поправку на влияние сопутствующей терапии.

Теоретически один возможный источник систематической ошибки может состоять в том, что пациент, который испытал побочное действие препарата и прекратил его прием, может через несколько дней или недель быть госпитализирован и считаться не принимающим антипсихотическое лечение. Однако в Финляндии рецепт выдается, как правило, сроком на 90 дней. Точные сроки прекращения терапии неизвестны, а модель употребления препаратов предполагает, что все выписанные препараты

были использованы. Кроме того, применяемый метод моделирования добавляет несколько дополнительных дней после окончания расчетной продолжительности приема антипсихотиков, чтобы гарантировать, что время окончания терапии антипсихотиком указано правильно, в случае если на протяжении курса лечения проводилось снижение дозы. Эти особенности дизайна гарантируют, что резкое прекращение антипсихотического лечения, вызванное побочными эффектами, будет учтено как период применения антипсихотической терапии, а не ее отсутствия, и пациенты, ранее принимавшие терапию, не будут отнесены не к той группе.

Анализ смертности был выполнен с помощью традиционных моделей на основе сопоставления данных между пациентами с поправкой на сопутствующие состояния, влияющие на выживаемость. Полученные результаты также были скорректированы с учетом фактора наличия сопутствующей терапии, изменяющегося во времени, что позволило лучше контролировать появление и прогрессирование сопутствующей патологии в течение длительного периода наблюдения. Принимая во внимание, что терапия клозапином назначается значительно позднее, поправка на порядок применения антипсихотиков была выполнена во всех анализах. Данные анализа чувствительности, направленного на поиск возможных источников систематической ошибки, и результаты этих анализов не повлияли на общую интерпретацию данных.

Как и во всех наблюдательных исследованиях, может существовать остаточное искажение, особенно при сопоставлении данных между пациентами. Нам не хватало информации о важных особенностях образа жизни, таких как курение и диета. Данные о сопутствующих соматических заболеваниях были основаны только на диагнозах, установленных в стационаре, и поэтому, вероятно, могли быть занижены. Потенциальное влияние этой ошибки было уменьшено путем обновления данных о сопутствующих заболеваниях в зависимости от времени при сопоставлении данных между пациентами. Ошибка анализа выживаемости в преобладающей когорте была уменьшена путем проведения анализа отдельно для пациентов инцидентной группы, при этом получены схожие результаты, хотя размер выборки и количество смертей были меньше, что ограничивало статистическую мощность.

Таким образом, проведенное общенациональное наблюдательное исследование показало, что при сравнении периодов применения и отсутствия антипсихотического лечения у одного и того же человека длительное использование антипсихотиков не было связано с повышением заболеваемости тяжелыми соматическими расстройствами у больных шизофренией. Кроме того, по сравнению с отсутствием антипсихотической терапии длительное применение антипсихотиков у больных шизофренией связано со значительно более низкой смертностью от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний и самоубийств. Эти результаты показывают, что повышенный уровень смертности при шизофрении может быть связан не с антипсихотической терапией, а, по крайней мере, частично обусловлен отказом от нее.

Благодарности

Это исследование было профинансировано Министерством социальных дел и здравоохранения Финляндии (the Finnish Ministry of Social Affairs and Health) через фонд развития *Niuvanniemi Hospital*. Н. Taipale получено финансирование от Академии Финляндии (the Academy of Finland) (гранты 315969 и 320107). Спонсоры исследования не участвовали в планировании исследования, сборе, анализе и интерпретации данных или написании отчета.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia – a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2017;44:1381-7.
3. Carbon M, Kane JM, Leucht S et al. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:330-40.
4. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and metaanalysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;38:167-77.
5. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
6. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
7. Papola D, Ostuzzi G, Gastaldon C et al. Antipsychotic use and risk of lifethreatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:227-43.
8. 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.
9. Henderson DC, Vincenzi B, Andrea NV et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry* 2015;2:452-64.
10. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
11. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15:166- 74.
12. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
13. 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.
14. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
15. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295-301.
16. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:492-9.
17. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2018;5:653-63.
18. Khan A, Faucett J, Morrison S et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1091-9.
19. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
20. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *Am J Psychiatry* 2016;173:600-6.
21. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018;197:274-80.

22. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
23. Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2018;175:765-73.
24. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M, et al. From prescription drug purchases to drug use periods – a second generation method (PRE2DUP). *BMC Med Inform Decis Mak* 2015;15:21.
25. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012;367:2006-14.
26. Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I et al. Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front Psychiatry* 2016;7:116.
27. Vermeulen J, Van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
28. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124-44.
29. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
30. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42: 2275-85.
31. Correll CU, Druss BG, Lombardo I et al. Findings of a U.S. national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients. *Psychiatr Serv* 2010;61:892-8.
32. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
33. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:17- 24.
34. Sisti LG, Dajko M, Campanella P et al. The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and metaanalysis of trials conducted in the general population and high risk groups. *Prev Med* 2018;109:82-97.
35. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM et al. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2018;12:203.
36. Abela AR, Li Z, Lê AD et al. Clozapine reduces nicotine self-administration, blunts reinstatement of nicotine-seeking but increases responding for food. *Addict Biol* 2019;24:565-76.
37. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. Clozapine and longterm mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1-12.5 years. *Schizophr Bull* 2019;45:315- 29.
38. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-29.
39. Bitter I, Czobor P, Borsi A et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *Eur Psychiatry* 2017;45:97-103.
40. Tanskanen A, Taipale H, Koponen M et al. Drug exposure in register-based research – an expert-opinion based evaluation of methods. *PLoS One* 2017;12: e0184070.

DOI:10.1002/wps.20699

Добавление метформина vs смена антипсихотика vs продолжение лечения антипсихотиком вместе с обучением здоровому образу жизни у молодых людей с избыточной массой тела или ожирением с тяжелыми психическими расстройствами: результаты исследования IMPACT

Christoph U. Correll^{1,3}, Linmarie Sikich⁴, Gloria Reeves⁵, Jacqueline Johnson⁶, Courtney Keeton⁷, Marina Spanos⁴, Sandeep Kapoor^{1,3}, Kristin Bussell⁵, Leslie Miller⁷, Tara Chandrasekhar⁴, Eva M. Sheridan⁸, Sara Pirmohamed⁵, Shauna P. Reinblatt^{5,7}, Cheryl Alderman⁹, Abigail Scheer⁴, Irmgard Borner¹, Terrence C. Bethea^{4,10}, Sarah Edwards⁵, Robert M. Hamer¹¹, Mark A. Riddle⁷

¹Division of Psychiatric Research, Zucker Hillside Hospital, NY, USA;

²Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA;

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany;

⁴Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA;

⁵Division of Child and Adolescent Psychiatry, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD, USA;

⁶SAS Institute, Cary, NC, USA;

⁷Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA;

⁸Department of Science Education, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA;

⁹Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA;

¹⁰Hughes Center, Danville, VA, USA;

¹¹Department of Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Перевод: Шишорин Р.М. (Москва)

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

Резюме

Антипсихотики используются при многих психических состояниях у молодежи. Хотя и несоответствующий развитию набор веса и метаболические нарушения, которые являются факторами риска для преждевременной сердечно-сосудистой смертности, особенно часто встречаются у молодежи, оптимальные стратегии по уменьшению антипсихотик-индуцированного набора веса и ожирения остаются неясными. Исследование улучшения метаболических параметров при лечении антипсихотиками детей (Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment (IMPACT)) было рандомизированным, с параллельными группами, 24-недельным клиническим исследованием, которое включало психически стабильных молодых людей с избыточной массой тела/ожирением, в возрасте 8–19 лет с тяжелым психическим расстройством, диагностированным по DSM-IV (расстройство шизофренического спектра, расстройство биполярного спектра или психотическая депрессия) в четырех университетах США. У всех из них произошел значительный набор веса в ходе лечения антипсихотиками второго поколения. Централизованная компьютерная система рандомизации распределила участников по открытым группам лечения: метформин (MET); смена антипсихотика (арипипразол или, в случае его применения, перфеназин или молиндон, SWITCH); или продолжение базового антипсихотика (CONTROL). Все участники проходили обучение здоровому образу жизни. Первичным клиническим результатом было изменение стандартной оценки (z-score) индекса массы тела (ИМТ) от исходных значений, проанализированное с использованием вычисленных среднеквадратичных средних значений. В целом было рандомизировано 127 участников: 49 в группу MET, 31 в группу SWITCH, и 47 в группу CONTROL. Стандартная оценка ИМТ значительно уменьшилась в группах MET (24 неделя: $-0,09 \pm 0,03$, $p=0,002$) и SWITCH (24 неделя: $-0,11 \pm 0,04$, $p=0,003$), в то время как незначимо увеличилась в группе CONTROL (неделя 24: $+0,04 \pm 0,03$). При трехстороннем сравнении изменение стандартной оценки ИМТ значительно различалось ($p=0,001$). MET и SWITCH каждый превосходил CONTROL ($p=0,002$), размер эффектов 0,68 и 0,81 соответственно, причем MET и SWITCH не различались. Большие желудочно-кишечных побочных эффектов возникло в группе MET, чем в SWITCH или CONTROL. Комитет по мониторингу данных и безопасности закрыл рукав группы SWITCH, получавших перфеназин, потому что 25,2% участников прекратили лечение из-за ухудшения психического состояния. Эти данные говорят, что избыточная масса тела или ожирение у детей, связанные с приемом антипсихотиков, могут быть уменьшены путем добавления метформина или сменой на антипсихотик меньшего риска. Обучения здоровому образу жизни недостаточно для предотвращения увеличения стандартной оценки ИМТ.

Ключевые слова: антипсихотики, набор веса, молодые люди, ожирение, метформин, смена антипсихотика, обучение здоровому образу жизни, IMPACT.

Correll C.U., Sikich L., Reeves G. et al. Metformin add-on vs antipsychotic switch vs continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. World Psychiatry 2020;19(1):69–80.

Антипсихотики обычно используются для лечения различных психических расстройств¹ и часто связаны с набором веса и метаболическими расстройствами^{2–4}, особенно у детей и подростков^{4–7}, что увеличивает риск преждевременной смертности⁸. Мониторинг кардиометаболических рисков у пациентов, получающих антипсихотики, зачастую недостаточен^{9,10}, особенно у молодежи^{11–13}. Мероприятия, на-

правленные на набор массы тела и ожирение, связанные с приемом антипсихотиков, до сих пор недостаточно налажены и, что важно, нечасто применяются^{14,15}.

Harvard Growth Study обнаружило, что избыточный вес в подростковом возрасте более значимый предиктор заболеваемости ишемической болезнью сердца, чем избыточный вес во взрослом возрасте¹⁶. Большое популяционное когор-

ное исследование указало, что ишемическая болезнь сердца взрослых имела положительную связь с индексом массы тела (ИМТ) в возрасте 7–14 лет у мальчиков и 11–13 лет у девочек, причем риск возрастал по всему распределению ИМТ¹⁷. Таким образом, избыточная масса тела / ожирение, индуцированные лечением антипсихотиками у молодых людей, является ведущей заботой общественного здравоохранения.

Несколько стратегий по уменьшению набора веса, вызванного антипсихотиками, были протестированы на взрослых¹⁴. Они включают поведенческие мероприятия по модификации образа жизни¹⁸, смену на антипсихотик низкого риска¹⁹ и добавление топирамата²⁰ или метформина²¹.

У взрослых результаты поведенческих мероприятий были смешанными. Большое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) не показало значимых преимуществ²². Последний метаанализ¹⁸ 41 БРИ (N=4267) показал, что у взрослых с тяжелыми психическими расстройствами индивидуальные мероприятия по здоровому образу жизни в течение 22 недель смогли уменьшить ИМТ на 0,63 кг/м² в сравнении с контрольной группой. Однако по прошествии в среднем 32 недель после предпринятых мер размер эффекта оставался одинаковым в 17 РКИ, но более не значимым. Большинство исследований имели очень низкое или низкое качество доказательств, и статистически значимые эффекты были рассмотрены как, вероятней всего, клинически незначимые¹⁸.

В противоположность этим данным, приведенным по взрослым, почти не было ни одного РКИ по поведенческим программам уменьшения веса у детей и подростков с набором веса на фоне приема антипсихотиков. Единственное детское РКИ по 52-недельному поведенческому консультированию по поводу веса у подростков с шизофренией или биполярным расстройством не продемонстрировало значимых преимуществ²³.

Среди фармакологических мероприятий по снижению веса у взрослых с тяжелыми психическими расстройствами метформин пока является лучше всего изученным^{14,21}. В метаанализе 19 РКИ (N=1279) добавление метформина к антипсихотику в среднем в течение 3–4 месяцев значимо уменьшало вес тела относительно контрольных условий, со средним размером эффекта 0,6121.

Механизм снижения веса, вызванного метформином, недостаточно ясен, но данные предполагают различные эффекты²⁴. Хорошо известно, что метформин уменьшает печеночный глюконеогенез и увеличивает чувствительность к инсулину печени и мышц. Поскольку уровень инсулина повышен как часть инсулинорезистентности вследствие нефизиологического набора веса, и инсулин увеличивает аппетит, уменьшение инсулинорезистентности метформином может снизить аппетит и потребление калорий. В добавление, метформин показал способность действовать на гипоталамическую сигнализацию, регулиющую чувствительность к лептину, желудочно-кишечную физиологию и циркадианные ритмы, которые могут влиять не только на потребление пищи, но и на окисление жиров и их откладывание в печени, скелетных мышцах и жировой ткани²⁴.

Данные о фармакологических мероприятиях, нацеленных на уменьшение веса у молодежи с избытком массы тела / ожирением, вызванным антипсихотиками, более ограничены, чем у взрослых. Доступно только 3 РКИ по метформину, проводившихся в течение 12–16 недель^{25–27}. В исследовании 39 молодых людей со смешанными психическими расстройствами метформин был отделен от плацебо по антропометрическим, но не по метаболическим параметрам²⁵. В исследовании 49 молодых людей с расстройствами шизофренического спектра различия, предпочитающие лечение метформином, не были статистически значимыми по показателям веса тела, и не было значимых

трендов в сторону метаболических преимуществ²⁶. В исследовании 60 молодых людей с аутизмом метформин был отделен от плацебо по антропометрическим, но не по метаболическим показателям²⁷.

Более того, ни одно детское или взрослое РКИ на настоящее время не сравнило напрямую эффекты смены антипсихотиков против добавления средства, снижающего вес, и ни одно детское исследование не оценивало комбинированное лечение и поведенческую терапию.

Целью этого исследования являлось сравнение эффективности и переносимости добавления метформина, смены препарата на антипсихотик с меньшим риском метаболических осложнений и продолжением терапии антипсихотиком против фонового обучения здоровому образу жизни (ЗОЖ) у молодых людей с тяжелыми психическими расстройствами и клинически значимым набором веса, связанным с антипсихотиком.

МЕТОДЫ

Исследование улучшения метаболических параметров при лечении антипсихотиками детей (Improving Metabolic Parameters in Antipsychotic Child Treatment (IMPACT)) было рандомизированным, немаскированным с параллельными группами клиническим исследованием, утвержденным и наблюдаемым экспертным советом медицинского учреждения Zucker/Hillside Hospital, John Hopkins University, University of Maryland и University of North Carolina в Chapel Hill²⁸. Спонсировано Национальным институтом психического здоровья США (the US National Institute of Mental Health (NIMH)).

Участники

Молодые люди в возрасте 8–19 лет были включены в исследование, если у них был выставлен первичный диагноз по DSM-IV «расстройство шизофренического спектра», «расстройство биполярного спектра» или «большое депрессивное расстройство с психотическими симптомами». Психиатрические диагнозы были установлены на скрининговой встрече с использованием модификации Перечня признаков аффективных нарушений и шизофрении у детей школьного возраста – Версия для настоящей оценки и пожизненной (the Leibenluft modification of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime version (K-SADS-PL))^{29,30}.

Другими критериями включения являлись: 1) история лечения антипсихотиками второго поколения (АВП) – аripipразол, аzenапин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон или zipрасидон – со стабильной дозой в течение минимум 30 дней; 2) клиническая стабильность на данном режиме терапии, оцененная по Общему клиническому впечатлению – тяжесть и улучшение (Clinical Global Impression – Severity and Improvement (CGI-I and CGI-S))³¹, в течение минимум 30 дней; 3) ИМТ ≥ 85-го процентиля для возраста и пола (т. е. избыточный вес или ожирение); 4) значительный набор веса (>10% исходного веса) в прошлом на фоне приема АВП; 5) наличие первичного опекуна (родителя(-лей), близких родственников в качестве опекунов, законного представителя, или приемного родителя), который знал лицо в течение минимум 6 месяцев до включения в исследование; 6) наличие способности участвовать во всех аспектах протокола согласно клинической оценке исследователя.

Критериями исключения были: 1) лечение более чем одним антипсихотическим препаратом или более чем тремя психиатрическими препаратами (4 допустимо в случае, если два из них были для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)); 2) антипсихотическое лече-

ние клозапином (который используется исключительно для лечения резистентных состояний); 3) изменение психиатрических препаратов или их доз в течение последних 30 дней; 4) какие-либо препараты, влияющие на уровень глюкозы, инсулина или липидов; 5) какое-либо неврологическое или соматическое заболевание, влияющие на массу тела или физическую активность; 6) ненормальная глюкоза натощак (≥ 126 мг/дл) или уровень креатинина ($> 1,3$ мг/дл); 7) расстройство зависимости от ПАВ (за исключением табачной зависимости) за последний месяц; 8) текущий или в течение жизни диагноз анорексии или нервной булимии; 9) IQ < 55 ; 10) известная гиперчувствительность к арипипразолу, перфеназину или метформину; 11) предыдущие исследования с арипипразолом или перфеназином, длящиеся более 2 недель и приостановленные по соображениям эффективности или переносимости; 12) значительный риск опасности для себя или окружающих; 13) для участниц женского пола: беременность, уход за ребенком или сексуальная активность с нежеланием придерживаться метода двойной контрацепции. Терапия СДВГ и вальпроаты были разрешены.

Методика

Все 18–19-летние участники и минимум один родитель несовершеннолетнего давали письменное информированное согласие; все участники < 18 лет предоставляли согласие несовершеннолетнего. Пригодность пациента к участию в исследовании была определена на основании 3-недельного скринингового периода для установки психиатрического и физического состояния и стабильности.

Все пригодные молодые люди проходили обучение ЗОЖ и были рандомизированы на 24-недельное открытое лечение с либо: 1) добавлением метформина (MET); либо: 2) сменой АВП на антипсихотик с более низким кардиометаболическим риском (арипипразол или, если ранее применялся этот препарат, молиндон – до его выхода с рынка США – или перфеназин) (SWITCH); 3) продолжение лечения на текущем АВП (CONTROL). Всем молодым людям, пролеченным метформином, давался ежедневно мультивитамин для профилактики дефицита витамина B₁₂.

Молиндон обычно выбирался для рукава SWITCH, если пациенты показывали значимый набор веса, принимая арипипразол. Он был выбран, так как на нем набирали меньше всего веса в исследовании «Лечение расстройств шизофренического спектра с ранним началом» (the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS))³³. Когда он стал недоступен в США, NIMH настоятельно рекомендовал сохранить сравнение между АВП (арипипразол) и антипсихотиками первого поколения (АПП) в рукаве SWITCH. Среди доступных АПП мы выбрали перфеназин, так как он имел более благоприятный профиль в плане набора веса и метаболических изменений, чем АВП, в проекте «Клинические исследования антипсихотических средств для изучения результативности вмешательств» (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE))³⁴.

Рандомизации были осуществлены централизованной компьютеризированной системой. Они были распределены по текущему АВП (рисперидон, арипипразол или «другой антипсихотик») и диагнозу (расстройство шизофренического спектра или другие расстройства). Пациенты, опекуны и члены команды исследователей узнали о рандомизации в конце исходного визита.

Все условия исследования включали 10 амбулаторных визитов (на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделе) и 6 телефонных сессий (на 3, 5, 7, 9, 10 и 11 неделе). Метаболические показатели оценивались на исходном уровне, на 12 и 24-й неделе.

Психическая симптоматология была оценена в начале исследования и на 12 и 24 неделе независимыми консультантами (терапевты с опытом работы с психически больными молодыми людьми более 2 лет), «ослепленными» по условиям исследования и побочных эффектах терапии, с использованием 21-пунктной Краткой психиатрической оценочной шкалы для детей (The 21-item Brief Psychiatric Rating Scale for Children (BPRS-C))³⁵.

Длительный мониторинг в течение фазы лечения включал повторную оценку психических симптомов, побочных эффектов и приверженности лечению детскими и подростковыми психиатрами, сертифицированными министерством здравоохранения. Повторная оценка психиатрических симптомов была проведена с использованием CGI-I и CGI-S. Побочные эффекты были оценены по Продольной систематической шкале побочных эффектов (the Systematic Longitudinal Adverse Event Scale (SLAES))³⁶, по Шкале экстрапирамидных симптомов Симпсона-Ангуса (the Simpson-Angus Extrapyramidal Symptoms Scale (SAEPS))³⁷, по Оценочной шкале акатизии Барнеса (the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS))³⁸ и по Шкале ненормальных непроизвольных движений (the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS))³⁹.

Все метаболические лабораторные показатели на основных посещениях (исходное, 12 недель, 24 недели) были взяты после ночного голодания в течение минимум 8 часов. Измерялись глюкоза, инсулин, триглицериды, общий холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), холестерин, гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR), гемоглобин A1c (HgbA1c) и C-реактивный белок.

Во всех случаях собирались данные самоотчетной приверженности родителей/пациентов относительно всех психотропных средств. Для всех участников, получающих исследуемое средство (например, сменный антипсихотик или метформин), информация собиралась также путем подсчета таблеток на каждой встрече. Для всех пациентов уровни антипсихотиков в крови измерялись на 12 и 24 неделях.

Пациенты могли отказаться от исследования и быть направлены на клиническое лечение на основании либо: 1) запроса участника или законного опекуна, 2) клинической оценки независимого педиатра или консультирующего детского эндокринолога, что метаболические проблемы требуют лечения вне исследования, либо: 3) значительного ухудшения психических симптомов, используя оценку по шкале CGI-I «значительное ухудшение» или «очень значительное ухудшение» на двух последовательных встречах за период ≥ 2 неделям.

Молодые люди также могли выйти из исследования, если произошли побочные эффекты тяжелой и средней степени тяжести, которые нельзя исправить коррекцией дозы или добавлением допускаемых одновременных четырех средств, или если доказаны местным главным исследователем, как вследствие некомплаентности или клинического статуса.

Условия лечения

Обучение ЗОЖ состояло из обучения стратегиям по улучшению питания и увеличению физической активности, а также регулярного измерения веса⁴⁰. Частота визитов увеличивалась в случае, если участник набрал 5% или 10% от исходного веса.

Для молодых людей, весивших < 50 кг, титрация метформина начиналась с 250 мг, принимаемых в обед, которые были увеличены на 250 мг (принимаемых на завтрак) через 1 неделю, и в последующем с шагом в 250 мг на еженедельной основе (принимаемые 2 раза в день, за завтраком и обедом), до достижения 500 мг дважды в день. Для молодых

людей, весивших 50–70 кг, максимальная доза метформина была 500 мг утром и 100 мг вечером.

Для молодых людей весом >70 кг титрация метформина начиналась с 500 мг, принимаемых в обед, которые были увеличены на 500 мг (принимаемые на завтрак) через 1 неделю, и в последующем с шагом в 500 мг на еженедельной основе (принимаемые два раза в день, за завтраком и обедом) до достижения 1000 мг дважды в день.

В ходе постепенной кросс-титрации с исходного АВП на арипипразол, либо перфеназин, исходный АВП удерживался в той же дозе в течение 3 недель, а затем снижался на 25% от исходной дозы в течение 3 недель. Арипипразол начинали с 2 мг/сутки в течение недели, повышая до 5 мг/сут на второй неделе и затем повышая с шагом в 5 мг до максимальных 30 мг/сут. Перфеназин начинали с 4 мг/сут и повышали каждую неделю на 4 мг до максимальных 64 мг/сут.

Как титрация метформина, так и кросс-титрация АВП могли быть изменены на основании клинического ответа. В руке SWITCH на перфеназин, требовался бензотропин 0,5 мг 2 раза в день при достижении дозы перфеназина >8 мг/сут. Метформин мог использоваться, если возникали симптомы желудочно-кишечной непереносимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичным результатом являлось изменение стандартной оценки (z-score) ИМТ. Стандартная оценка ИМТ рассчитывалась с использованием программы, предоставленной Детским исследовательским центром питания (the Children's Nutrition Research Center) в Baylor College of Medicine. Вторичные показатели включали изменения в других антропометрических показателях, показателях глюкозы и липидов, С-реактивного белка, и шкалы Влияния веса на качество жизни детей child-rated Impact of Weight on Quality of Life-Kids (IWQOL-Kids)⁴¹.

Показатели безопасности включали продольное наблюдение побочных эффектов, выявленных с использованием SLAES, SAEPS, BARS и AIMS, и психиатрической оценкой «ослепленными» экспертами по CGI-I и BPRS-C.

Статистический анализ

Результаты эффективности субъектов с исходным и ≥ 1 пост-базовым значением были проанализированы с помощью продольной смешанной модели, вводя предикторы для лечения, посещений (рассматриваемые как категориальная переменная с неструктурированным ковариантной картиной для отражения связей между каждым визитом субъекта), взаимодействия фактора лечения в зависимости от визита и исходным баллом в модель. Средние наименьших квадратов (Least squares means (LSMs)) изменений от исходных были оценены на каждом визите для каждой группы лечения и для различий между каждой парой групп лечения. LSMs были описаны лишь на 12 и 24 неделях. Данные по досрочному завершению терапии с 1 по 11 неделю были перенесены на 12 неделю; данные с 13 по 23 неделю – на 24 неделю. Степени свободы Kenward-Roger⁴² использовались в знаменателе проверки достоверности для учитывания в множественном сравнении.

Время до прерывания лечения было оценено с использованием кривой выживаемости Kaplan-Meier с логарифмическим ранговым критерием для сравнения групп лечения. Демографические данные, побочные эффекты и другие показатели безопасности были суммированы с использованием базовой описательной статистики. Поисковый апостериорный анализ методом χ^2 сравнивал 3 группы по категориальному набору веса и частоте побочных эффектов без коррекции на множественное сравнение.

На основании вычисления статистической мощности размер выборки в 44 участника в группе (общее N=132) выявил 80% мощность выявления значимых различий относительно первичных результатов, стандартной оценки ИМТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

Между октябрем 2009 и октябрем 2013 года 127 участников были рандомизированы (CONTROL=47; MET=49; SWITCH=31). Анализ побочных эффектов исключил пять участников (CONTROL=2; MET=2; SWITCH=1), которые прекратили лечение без предоставления информации о побочных эффектах после узнавания их рандомизированного распределения. Анализ первичной эффективности включал 121 участника (CONTROL=44; MET=47; SWITCH=30: арипипразол=12, перфеназин=17; молиндон=1) с ≥ 1 пост-базовым измерением жизненных показателей.

Исходные характеристики

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов приведены в Таблице 1. Средний возраст был $13,7 \pm 3,3$ года, 64,6% были мужчины, и 52,7% были белыми. Первичными диагнозами были расстройства биполярного спектра у 84,2% пациентов, расстройства шизофренического спектра у 9,4% и психотическая депрессия у 6,3%. Наиболее частыми коморбидными диагнозами были СДВГ (35,4%), расстройства аутистического спектра (26,0%), тревожные расстройства (25,2%) и вызывающе-опозиционное расстройство или расстройство поведения (21,2%). Среди участников 52,0% имели предшествующие госпитализации в психиатрический стационар.

Арипипразол (46,4%) и рисперидон (38,6%) были наиболее частыми антипсихотиками, получаемыми исходно. Средней длительностью текущего и общего применения антипсихотиков был период в $21,6 \pm 20,4$ и $29,9 \pm 23,1$ месяцев соответственно. Почти половина (43,3%) были лечены последовательно множеством антипсихотиков. Группы лечения значимо не различались по антропометрическим, психиатрическим и метаболическим параметрам в начале исследования.

Лечение

Большинство (72,3%) участников достигли их целевой дозы метформина к 12 неделе. Один дополнительный участник достиг его к 24 неделе. Средние конечные дозы метформина были 1000 ± 500 мг/сут для молодых людей весом <50 кг; 1250 ± 500 мг/сут для тех, кто весит 50–70 кг, и 1766 ± 442 мг/сут для тех, кто >70 кг.

Десять (83,3%) участников, сменяющие препарат на арипипразол, достигли целевых доз к 8 неделе; один не смог окончательно прекратить свой исходный АВП. Из тех, кто сменил препарат на перфеназин, 58,8% достигли целевой дозы к 8 неделе; 41,2 не смогли прекратить их исходный АВП. Средние конечные дозы для арипипразола были $12,8 \pm 9,0$ мг/сутки и $11,6 \pm 10,2$ мг/сут для перфеназина. Другие психотропные препараты остались практически без изменений в ходе исследования.

Средняя длительность лечения была равна $19,4 \pm 8,4$ недели для группы CONTROL, $20,3 \pm 7,2$ недели для MET и $18,2 \pm 8,3$ недели для SWITCH ($p=0,113$) с значимым различием между арипипразолом ($20,6 \pm 8,3$ недели), перфеназином ($16,9 \pm 8,0$ недель) и молиндоном (12 недель).

Прекращение лечения от всех причин было значительно выше в группе SWITCH с перфеназином (52,9%), чем во всех других группах ($p=0,041$; CONTROL=25,5%,

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики участников исследования (рандомизированная популяция)				
	CONTROL (N=47)	MET (N=49)	SWITCH (N=31)	Общее (N=127)
Возраст (средний±SD)	13,4±3,2	13,4±3,2	14,7±3,3	13,7±3,3
8–12-летние (%)	51,1	44,9	29,0	43,3
13–17-летние (%)	36,2	46,9	54,8	44,9
18+-летние (%)	12,8	8,2	16,1	11,8
Пол (% мужчин)	63,8	63,3	67,7	64,6
Раса (%)				
Белые	53,2	53,1	51,6	52,7
Негры	27,6	28,6	29,0	28,3
Другие	19,1	18,4	19,3	18,9
Первичный психический диагноз (%)				
РШС	10,6	12,2	3,2	9,4
РБС	83,0	83,7	22,6	84,2
Психотическая депрессия	6,4	4,1	9,7	6,3
Основной коморбидный диагноз (%)				
СДВГ	31,9	34,7	41,9	35,4
РАС	29,8	28,6	16,1	26,0
Тревожное расстройство	29,8	28,6	12,9	25,2
Вызывающе-оппозиционное расстройство / расстройство поведения	19,1	20,4	25,8	21,2
Исходный антипсихотик (%)				
Арипипразол	51,1	40,8	48,4	46,4
Рisperидон	36,2	40,8	38,7	38,6
Зипрасидон	8,5	8,2	6,4	7,9
Оланзапин	2,1	6,1	3,2	3,9
Кветиапин	2,1	4,1	3,2	3,1
Исходный сопутствующий психотропный препарат (%)				
Психостимулятор	40,4	44,9	41,9	42,5
Антидепрессант	34,0	36,7	38,7	36,2
Нормотимик	19,1	26,5	12,9	20,5
Нестимулирующий препарат при СДВГ	31,9	4,1	12,9	16,5
Гипнотик/ анксиолитик	12,8	18,4	19,3	16,5
Антихолинергический препарат	10,6	8,2	6,4	8,7
Применение текущего антипсихотика (месяцы, среднее±SD)	22,7±18,5	21,6±23,2	19,8±18,4	21,6±20,4
Общее использование антипсихотика (месяцы, среднее±SD)	30,8±20,9	29,0±26,7	30,0±2-,3	29,9±23,1
Лечение множеством последовательных антипсихотиков (%)	40,4	61,2	51,6	43,3
Предшествующая психиатрическая госпитализация (%)	44,7	53,1	61,3	52,0

MET=21,2%, SWITCH=36,6%, SWITCH с арипипразолом=8,3%), в первую очередь от неадекватной психиатрической эффективности ($p=0,0014$, CONTROL=6,3%, MET=4,1%, SWITCH с арипипразолом=0%, SWITCH с перфеназином=35,2%). В связи с этим, комитет по мониторингу данных безопасности NIMM закрыл рукав SWITCH с перфеназином 8 февраля 2013 года.

Первичные результаты

Таблица 2 показывает измеренные изменения от исходных к конечным, значения r и размеры эффектов для внутригрупповых изменений, трехстороннего сравнения и, если сравнение было достоверным, попарное групповое сравнение для всех показателей эффективности.

Стандартные оценки ИМТ значительно снизились как в группе MET (12 неделя: $-0,03\pm0,01$, $p=0,019$; 24 неделя:

$-0,09\pm0,03$, $p=0,02$), так и в группе SWITCH (12 неделя: $-0,05\pm0,02$, $p=0,008$; 24 неделя: $-0,11\pm0,04$, $p=0,003$), в то время как она незначимо увеличилась в группе CONTROL (12 неделя: $+0,03\pm0,01$; 24 неделя: $+0,04\pm0,03$).

Изменение стандартной оценки ИМТ сильно различалось между тремя группами на 12 неделе ($p=0,002$) и на 24 неделе ($p=0,001$), причем как MET ($p=0,005$ и $p=0,002$ соответственно), так и SWITCH ($p=0,002$ в обоих случаях) превосходили группу CONTROL, с размерами эффектов от 0,40 до 0,81 и без значимых различий между MET и SWITCH (Таблица 2 и Рисунок 1).

Вторичные антропометрические результаты

Все антропометрические показатели имели ту же самую картину, что и первичные результаты (Таблица 2). Вес значительно вырос в группе CONTROL (12 неделя: $+1,95\pm0,36$ кг,

Таблица 2. Изменения от исходных к 12 и 24 неделям в антропометрических, метаболических и психических результатах (эффективная популяция)																	
	CONTROL, внутри группы (N=44)			MET, внутри группы (N=47)			SWITCH, внутри группы (N=30)			3-стороннее сравнение		CONTROL vs MET		CONTROL vs SWITCH		MET vs SWITCH	
	CHK (SE)	p	Размер эффекта	CHK (SE)	p	Размер эффекта	CHK (SE)	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта		
Стандартная оценка ИМТ																	
12 неделя	0,03 (0,01)	H3	0,05	-0,03 (0,01)	0,019	-0,07	-0,05 (0,02)	0,008	-0,10	0,002	0,005	0,40	0,002	0,51	H3	0,11	
24 неделя	0,04 (0,03)	H3	0,08	-0,09 (0,03)	0,002	-0,23	-0,11 (0,04)	0,003	-0,23	0,001	0,002	0,68	0,002	0,81	H3	0,13	
Инсулин натощак (мкМЕ/мл)																	
12 неделя	-15,3 (11,3)	H3	-0,15	-33,0 (10,3)	0,002	-0,33	-5,7 (14,2)	H3	-0,06	H3		0,31		-0,17		-0,48	
24 неделя	17,4 (20,1)	H3	0,17	-18,6 (16,4)	H3	-0,18	4,4 (23,0)	H3	0,04	H3		0,42		0,15		-0,27	
Вес (кг)																	
12 неделя	1,95 (0,36)	<0,0001	0,07	0,14 (0,32)	H3	0,00	0,14 (0,41)	H3	0,01	0,0002	0,0002	0,67	0,001	0,66	H3	-0,01	
24 неделя	3,86 (0,68)	<0,001	0,14	-0,18 (0,64)	H3	-0,01	0,14 (0,86)	H3	0,01	<0,0001	<0,0001	0,99	0,0008	0,91	H3	-0,08	
Процентиль ИМТ																	
12 неделя	0,5 (0,2)	0,017	0,12	-0,1 (0,2)	H3	-0,03	-0,4 (0,2)	H3	-0,09	0,016	0,029	0,22	0,008	0,31	H3	0,10	
24 неделя	0,7 (0,4)	0,045	0,19	-0,5 (0,4)	H3	-0,13	-0,9 (0,5)	0,054	-0,23	0,01	0,015	0,40	0,006	0,54	H3	0,13	
Глюкоза натощак (мг/дл)																	
12 неделя	3,1 (1,8)	H3	0,27	-6,1 (1,5)	0,0002	-0,53	-2,8 (2,1)	H3	-0,24	0,001	0,0002	0,95	0,036	0,62	H3	-0,34	
24 неделя	0,9 (2,0)	H3	0,08	-0,3 (1,7)	H3	-0,03	0,7 (2,6)	H3	0,06	H3		0,12		0,02		-0,10	
НОМА-IR																	
12 неделя	-0,29 (0,41)	H3	-0,08	-1,43 (0,36)	0,0002	-0,4	-0,31 (0,50)	H3	-0,09	H3		0,57		0,01		-0,56	
24 неделя	0,63 (0,82)	H3	0,17	-0,46 (0,65)	H3	-0,13	0,30 (0,91)	H3	0,08	H3		0,33		0,10		-0,23	
HbA1c (%)																	
12 неделя	0,00 (0,04)	H3	0,00	-0,05 (0,03)	H3	-0,15	-0,03 (0,04)	H3	-0,10	H3		0,23		0,15		-0,08	
24 неделя	0,02 (0,04)	H3	0,05	-0,09 (0,04)	0,028	-0,27	0,01 (0,06)	H3	0,04	H3		0,43		0,01		-0,42	
Общий холестерин (мг/дл)																	
12 неделя	3,5 (4,0)	H3	0,11	-6,6 (3,8)	H3	-0,20	-1,9 (4,7)	H3	-0,06	H3		0,41		0,22		-0,19	
24 неделя	5,3 (4,4)	H3	0,16	-1,2 (4,2)	H3	-0,04	-10,2 (5,7)	H3	-0,31	H3		0,25		0,59		0,34	
Холестерин-ЛПНП (мг/дл)																	
12 неделя	0,7 (1,6)	H3	0,06	1,0 (1,5)	H3	0,08	-2,5 (1,9)	H3	-0,20	H3		-0,02		0,33		0,35	
24 неделя	0,4 (1,1)	H3	0,04	-0,1 (1,1)	H3	-0,01	-3,9 (1,5)	0,009	-0,31	H3		0,09		0,65		0,57	
Холестерин-ЛПНП (мг/дл)																	
12 неделя	2,6 (3,6)	H3	0,10	-6,0 (3,3)	H3	-0,22	2,2 (4,2)	H3	0,08	H3		0,39		0,02		-0,37	
24 неделя	3,6 (4,1)	H3	0,13	-3,9 (3,9)	H3	-0,14	-8,3 (5,3)	H3	-0,30	H3		0,31		0,49		0,18	
Триглицериды (мг/дл)																	
12 неделя	-5,8 (6,6)	H3	-0,10	-7,2 (6,2)	H3	-0,12	-6,6 (7,7)	H3	-0,11	H3		0,03		0,02		-0,01	

	CONTROL, внутри группы (N=44)			MET, внутри группы (N=47)			SWITCH, внутри группы (N=30)			3-стороннее сравнение			CONTROL vs SWITCH		MET vs SWITCH	
	CHK (SE)	p	Размер эффекта	CHK (SE)	p	Размер эффекта	CHK (SE)	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта	p	Размер эффекта	
24 недели	0.2 (9.1)	H3	0.00	14.7 (8.7)	H3	0.25	16.6 (12.0)	H3	0.28	H3	-0.27	-0.30	-0.04			
СРБ (мг/л)																
12 недели	0.07 (0.75)	H3	0.02	-0.52 (0.69)	H3	-0.13	-0.63 (1.09)	H3	-0.15	H3	0.16	0.19	0.03			
24 недели	0.87 (0.82)	H3	0.21	-0.86 (0.77)	H3	-0.21	-1.64 (1.26)	H3	-0.39	H3	0.46	0.66	0.21			
CGI-тяжесть																
Последний-исходный	0.28 (0.78)	H3		-0.04 (0.86)	H3		-0.12 (1.11)	H3		H3						
CGI улучшение																
Последний	3.38 (1.03)			3.43 (1.15)			3.80 (1.35)									
Общий балл BPRS																
12 недели	-3.1 (1.7)	H3	-0.22	-2.8 (1.6)	NS	-0.20	-6.5 (2.1)	0.002	-0.45	NS	-0.03	0.31	0.34			
24 недели	-4.3 (1.7)	0.012	-0.30	-4.6 (1.6)	0.006	-0.32	-4.8 (2.2)	0.031	-0.34	NS	0.03	0.05	0.02			
IWQOL-Kids физический комфорт																
12 недели	0.7 (0.5)	H3	0.14	1.5 (0.5)	0.002	0.29	1.1 (0.7)	H3	0.21	H3	-0.25	-0.12	0.13			
24 недели	0.2 (0.6)	H3	0.04	1.6 (0.5)	0.005	0.31	2.9 (0.8)	0.0003	0.55	0.026	H3	0.008	-0.78	-0.37		
IWQOL-Kids оценка тела																
12 недели	0.7 (0.5)	NS	0.14	1.5 (0.5)	0.002	0.29	1.1 (0.7)	NS	0.21	NS	-0.25	-0.12	0.13			
24 недели	0.2 (0.6)	NS	0.04	1.6 (0.5)	0.005	0.31	2.9 (0.8)	0.0003	0.55	0.026	NS	0.008	-0.78	-0.37		
IWQOL-Kids социальная жизнь																
12 недели	0.5 (0.7)	H3	0.11	2.2 (0.6)	0.0008	0.44	-1.3 (0.9)	H3	-0.26	0.005	H3	H3	0.45	0.001	0.85	
24 недели	0.6 (0.6)	NS	0.12	1.4 (0.6)	0.013	0.28	1.9 (0.8)	0.019	0.37	NS	-0.23	-0.36	-0.32			
IWQOL-Kids семейные отношения																
12 недели	0.6 (0.6)	NS	0.15	1.0 (0.5)	NS	0.28	0.3 (0.7)	NS	0.08	NS	-0.14	0.08	0.22			
24 недели	0.3 (0.5)	NS	0.08	0.4 (0.4)	NS	0.10	0.6 (0.6)	NS	0.15	NS	-0.03	-0.10	-0.07			
IWQOL-Kids общий балл																
12 недели	4.9 (1.9)	0.014	0.25	8.1 (1.8)	<0.0001	0.41	2.4 (2.4)	NS	0.12	NS	-0.28	0.21	0.48			
24 недели	3.8 (1.9)	0.047	0.19	7.4 (1.7)	<0.0001	0.38	10.7 (2.4)	<0.0001	0.55	NS	-0.33	-0.65	-0.31			
CHK – среднее наименьших квадратов; SE – стандартная ошибка (standard error); H3 – неизвестно; ИМТ – индекс массы тела; НОМА-IR – гомеостатическая модель инсулинорезистентности (homeostatic model of insulin resistance); HbA _{1c} – гемоглобин A1c; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СРБ – C-реактивный белок; CGI – (Clinical Global Impression) общее клиническое впечатление; BPRS-C – (Brief Psychiatric Rating Scale for Children) короткая психиатрическая оценочная шкала для детей; IWQOL-Kids – (Impact of Weight on Quality of Life-Kids) Влияние веса на качество жизни – Дети.																

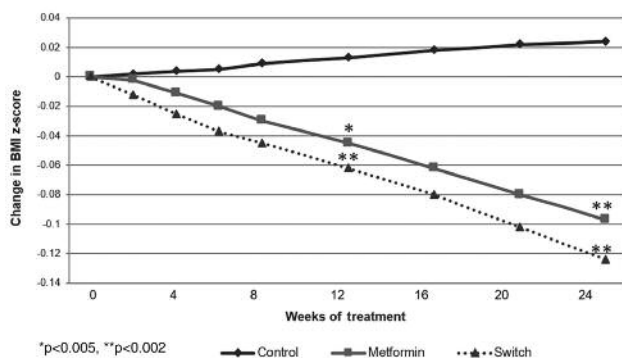


Рисунок 1. Оценочные изменения стандартных оценок (z-score) ИМТ в течение времени

$p < 0,0001$; 24 неделя: $+3,85 \pm 0,68$ кг, $p < 0,001$), оставаясь практически теми же в группе MET ($+0,13 \pm 0,31$ кг и $-0,18 \pm 0,64$ кг) и группе SWITCH ($+0,13 \pm 0,4$ кг и $+0,13 \pm 0,86$ кг). Трехстороннее сравнение было значимо на 12 неделе ($p = 0,0002$) и на 24 неделе ($p < 0,0001$), причем как MET, так и SWITCH превосходили CONTROL оба раза (размер эффекта от 0,66 до 0,99).

Снижение веса происходило в 55,1% случаев в MET, 46,7% в SWITCH и 10,6% в CONTROL. Более того, 88,6% субъектов группы CONTROL набрали вес, причем 22,7% из них набрали $\geq 7\%$ от исходного веса, в сравнении лишь с 6,1% в MET и 9,7% в SWITCH.

Метаболические параметры

Из всех измеренных метаболических параметров только глюкоза натощак на 12 неделе значимо различалась в трехстороннем сравнении ($p = 0,001$), причем MET с большим эффектом ($p = 0,001$, размер эффекта 0,95), а SWITCH со средним эффектом ($p = 0,036$, размер эффекта 0,62) в сравнении с CONTROL. В группе MET также выявилось значимое снижение инсулина ($p = 0,002$) и HOMA-IR ($p = 0,0002$) на 12 неделе и HbA_{1c} ($p = 0,028$) на 24 неделе. Ни одна из групп не показала значимых изменений в липидах и C-реактивном белке.

Психические симптомы

Психические симптомы, оцененные вслепую по BPRS-C, улучшились во всех группах и не различались между группами (к 24 неделе: CONTROL: $-4,3 \pm 1,7$, MET $-4,6 \pm 1,6$; SWITCH $-4,8 \pm 2,2$). Около 1/5 каждой группы показали сильное или значительное улучшение по оцененной вслепую CGI-I. Ухудшение (CGI-I ≥ 5) произошло в приблизительно 10% группы CONTROL и MET, никто из группы SWITCH с арипипразолом, 52,9% из группы SWITCH с перфеназином и единственный участник из группы SWITCH с молиндонном.

Качество жизни, связанное с весом, улучшилось во всех группах, причем единственные различия между вариантами лечения наблюдались по подшкале социальной жизни на 12 неделе ($p = 0,005$), MET превосходит SWITCH ($p = 0,001$), и подшкале физического комфорта на 24 неделе ($p = 0,026$), Switch превосходит CONTROL ($p = 0,008$).

Неблагоприятные события

В Таблице 3 приведены неблагоприятные события с общей разницей между группами лечения $p < 0,10$. Прекращение участия из-за побочных эффектов было нечастым (3/47 в группе CONTROL, 4/46 в группе MET и 1/30 в группе SWITCH).

Метформин был связан со значительно большей частотой абдоменалгий как умеренных, так и тяжелых ($p = 0,0074$) и всех степеней тяжести ($p = 0,0066$); инфекций, всех степеней тяжести ($p = 0,015$); сниженного аппетита, всех степеней тяжести ($p = 0,0016$); диареи, всех степеней тяжести ($p = 0,0016$); тошнота или рвота, средней/тяжелой степени тяжести ($p = 0,020$); и недержание кала, всех степеней тяжести ($p = 0,031$).

Перфеназин имел численно, но не статистически, большие пропорции как средней/тяжелой степени тяжести, так и всех степеней тяжести гиперсомнии и всех степеней тяжести начальной инсомнии. Арипипразол имел статистически большую частоту легкой дистонии ($p = 0,013$).

MET была связана со значительно меньшими проблемами с агрессивностью/враждебностью как средней/тяжелой ($p = 0,038$) и всех степеней тяжести ($p = 0,0043$), и имела меньше всех степеней тяжести злости/раздражительности ($p = 0,0049$) и импульсивности ($p = 0,017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое рандомизированное исследование, которое напрямую сравнивает несколько стратегий (поведенческое обучение ЗОЖ, добавление метформина или смена антипсихотика на препарат с меньшим риском метаболических осложнений) для уменьшения набора веса, связанного с антипсихотиками, у молодежи. Результаты, связанные с весом, для MET и SWITCH превосходили CONTROL, с размером эффектов от 0,40 до 0,99, без разницы между друг другом.

Поскольку угол наклонной кривой снижения веса в двух активных рукавах оказался линейным, без достижения какого-либо плато в течение 6-месячного периода исследования, требуются более длительные исследования для подтверждения, что преимущества продолжают расти со временем, и для определения момента, когда эти преимущества достигнут плато.

Метаболические преимущества и воспалительные изменения были минимальными и, похоже, уменьшаются со временем. Большинство участников оставались психически стабильными, за исключением рукава SWITCH с перфеназином, который был закрыт из-за частых психиатрических обострений, приводящих к прекращению участия 35,2% участников. В целом как MET, так и SWITCH с арипипразолом хорошо переносились, хотя MET ассоциировался с большей частотой желудочно-кишечных побочных эффектов.

Несмотря на данные побочные эффекты, MET не был связан с большей частотой прекращения лечения по причине побочных эффектов. Эти результаты поддерживает наблюдение, что большая часть желудочно-кишечных побочных эффектов были легкой или средней степени тяжести, возникшими рано в ходе фазы титрования и были по большей части преходящими, или могли решиться уменьшением скорости титрации и/или остановкой на более низкой дозе метформина.

Противоположно и удивительно, что MET был связан с меньшей частотой сообщений о проблемах с агрессивней/враждебностью и импульсивностью, чем CONTROL или SWITCH. Остается неясным, может ли это быть связано с меньшим количеством проблем с питанием из-за сниженного аппетита и/или действием метформина на гомеостаз глюкозы в мозге или когнитивные функции, похожие на те, что наблюдаются в животных моделях^{43,44}.

Результаты кардиометаболических и побочных эффектов в основном согласуются с теми, что были в трех более мелких и коротких исследованиях метформина у молодежи, принимающей антипсихотики, демонстрируя остановку

Таблица 3. Нежелательные явления с общими различиями по группам лечения (выборка с нежелательными явлениями)					
	Контроль (N=45)	Метформин (N=47)	Смена (N=30)	p (общая)	p (МЕТ в сравнении с другими)
Метформин>Другие (%)					
Сниженный аппетит, любой тяжести	17,8	51,1	30,0	0,0028	0,0016
Диарея, любой тяжести	22,2	51,1	23,3	0,0052	0,0016
Боль или дискомфорт в животе, любой тяжести	20,0	42,5	16,7	0,015	0,0066
Боль или дискомфорт в животе, средней/тяжелой степени	0	10,6	0	0,026	0,0074
Инфекции, любой тяжести	42,2	63,8	36,7	0,037	0,015
Тошнота или рвота, средней/тяжелой степени	0	8,5	0	0,040	0,020
Кашель, любой тяжести	17,8	34,0	13,3	0,068	0,027
Энкопрез, любой тяжести	0	10,6	3,3	0,071	0,031
Метформин<Другие (%)					
Агрессия или враждебность, любой тяжести	31,1	6,4	2,3	0,0085	0,0043
Агрессия или враждебность, средней/тяжелой степени	22,2	6,4	20,0	0,078	0,038
Злость или раздражительность, любой тяжести	31,1	10,6	36,7	0,014	0,0049
Расстройство импульс-контроля, любой тяжести	15,5	2,1	20,0	0,028	0,017
Контроль >Другие (%)					
Ненормальный набор веса, любой тяжести	17,8	2,1	3,3	0,010	0,087
Парестезии, любой тяжести	6,7	0	0	0,062	НЗ
Беспокойство, средней/тяжелой степени	6,7	0	0	0,062	НЗ
Смена>Другие (%)					
Дистония, любой тяжести	0	2,1	13,3	0,019	НЗ
Повышение энергии, средней/тяжелой степени	0	0	6,7	0,059	НЗ
Навязчивые руминации, средней/тяжелой степени	0	0	6,7	0,059	НЗ
Снижение слуха, любой тяжести	4,4	0	10,0	0,067	НЗ

дальнейшего набора веса, но минимальную потерю веса с метформинотерапией и минимальные метаболические эффекты в ходе исследования. Однако это исследование распространяется на все существующие исследования метформина у лиц, принимающих антипсихотики, демонстрируя также сравнительную пользу для веса со сменой препарата на антипсихотик более низкого риска метаболических осложнений.

Минимальная метаболическая польза метформина согласуется с предыдущими исследованиями и может быть связана с тем фактом, что пациенты выбирались прежде всего по набору веса, а не по метаболическим нарушениям. Тем не менее данные индивидуальных групп несколько отличались от данных исследований у взрослых^{16–19,34,45,46}, в которых ни МЕТ, ни SWITCH не были связаны с потерей веса, а поведенческое обучение ЗОЖ ассоциировалось с дальнейшим набором веса. Это различие может относиться как к нормальным механизмам развития, способствующим продолжающемуся росту молодых людей, так и к длительному применению антипсихотиков у большинства участников.

В добавление, касательно физиологического роста, имеющего место в течение 6-месячного периода исследования, молодые люди в группах МЕТ и SWITCH имели отрицательные стандартные оценки (z-score) ИМТ и процентные изменения ИМТ, скорректированные по полу и возрасту, в то время как молодежь в группе CONTROL претерпела не только увеличение массы тела, но и увеличение в значениях стандартной оценки ИМТ и процентном изменении ИМТ. Этот результат указывает, что относительно нормального развития, МЕТ и SWITCH вели к снижению веса, пока CONTROL ассоциировался с набором веса в добавление к тому, который мог быть ожидаем в ходе роста. Важно, что различия между CONTROL и МЕТ или SWITCH возросли между 12 недель (размер эффекта 0,67 и 0,66) и 24 недель (размер эффекта 0,99 и 0,91), говоря о том, что продолжение использования МЕТ или SWITCH с вероятностью увеличит пользу.

Высокая частота декомпенсации на перфеназине, основанная на «ослепленной» оценке по CGI-I и BPRS-C, не ожидалась, принимая во внимание, что этот препарат имел сравнительную эффективность со множеством АВП у взрослых с шизофренией³³. Но его эффективность при детских психотических и аффективных расстройствах никогда не оценивалась. Наблюдаемая декомпенсация не кажется вызванной слишком быстрой сменой препарата (принимая во внимание медленную постепенную кросс-титрацию и факт, что 41,2% участников не смогли прекратить принимать их исходной антипсихотик) или экстрапирамидными побочными эффектами (учитывая использование профилактического антихолинергического лечения и лишь легкие паркинсонические симптомы у двух пациентов). Однако, нежелательные явления ограничили нашу возможность увеличить дозу перфеназина так, как нам бы хотелось, что говорит о низком соотношении «риск – польза» для перфеназина у молодежи.

Данные этого исследования должны быть интерпретированы согласно его ограничениям. Во-первых, хоть это и было самым крупным исследованием метформина, проведенным в настоящее время у молодых людей, принимающих антипсихотики, размеры отдельных групп были средними, особенно в рукаве SWITCH, и вторичный анализ не был скорректирован на множественную проверку. Метаболические изменения могли бы быть более достоверными в большей выборке.

Во-вторых, было небольшое количество участников в рукаве SWITCH. Причины включали приостановленную рандомизацию с того момента, как молиндон прекратил выход на рынок США, до утверждения рукава SWITCH с перфеназином, и последующей остановке смены на перфеназин из-за возросшего психического ухудшения участников. Так как SWITCH с перфеназином плохо переносился и приводил к последующему прекращению лечения из-за неэффективности, дополнительные агенты с более низким потенциалом набора веса нужно исследовать. В этом кон-

тексте остается неясным, будут ли в этом исследовании иметь схожие со SWITCH эффекты смены одного препарата с низким риском, такие как арипипразол, на другой препарат низкого риска, включая zipрасидон и лurasидон, или (основываясь на данных по взрослым) карипразин или брекспипразол^{5,47,48}.

В-третьих, мы не сравнивали MET и SWITCH с официальными мерами снижения веса, но вместо этого использовали обучение ЗОЖ, состоящее из образования и строгого мониторинга веса. Будущие исследования необходимы для изучения эффективности официальных стратегий снижения веса у молодежи, принимающей антипсихотики, с избыточным весом / ожирением. Хотя и предыдущие исследования говорили, что официальные стратегии снижения веса были эффективны у взрослых с набором веса, вызванным антипсихотиками¹⁸, но крупнейшее исследование по использованию поведенческих мер снижения веса у взрослых, принимающих антипсихотики, не показало их превосходства над стандартным лечением²².

В-четвертых, исследование было открытым, без контроля плацебо, которое, вероятно, повлияло на то, что некоторые участники прекратили участие сразу после рандомизации. Но открытое лечение повысило экологическую валидность наших данных, большая часть результатов были объективными показателями и BPRS-C и CGI оценивались «ослепленными» экспертами, минимизируя риск системных ошибок.

В-пятых, мы остановили выбор на достаточно медленной титрации метформина в течение 4 недель с целью уменьшить дозозависимые и зависимые от титрации побочные эффекты, которые могли увеличить частоту нежелательных выбываний из исследования. Хотя более быстрая титрация метформина могла привести к большим эффектам, тем более что линейный наклон изменения стандартной оценки ИМТ не предполагает большого увеличения эффективности по мере достижения более высокой дозы.

В-шестых, пациенты могли принимать в общей сложности три (или четыре, если 2 препарата использовались при СДВГ) психотропных препарата. В то же время эффекты сопутствующих препаратов могли потенциально исказить результаты, методология этого исследования удостоверяет большую обобщаемость, так как пациенты, принимающие антипсихотики, часто принимают множество психотропных препаратов. Далее, рандомизированные группы отличались лишь на 3–5%, принимая во внимание применение психостимуляторов и антидепрессантов, и 8–14%, рассматривая прием тимостабилизаторов.

Наконец, хотя частота сопутствующего применения психостимуляторов была относительно высока среди трех экспериментальных групп (40–45%), это вряд ли повлияло на результаты. Предшествующие исследования показали, что набор веса, связанный с антипсихотиками, не тормозится и не уменьшается при сопутствующем использовании психостимуляторов^{49,50}. Более того, все пациенты в этом исследовании имели значительную прибавку в весе, несмотря на факт того, что они получали сопутствующие психостимуляторы, что не менялось в ходе исследования.

В качестве резюме, наши результаты свидетельствуют, что как MET, так и смена на арипипразол снижают бремя набора веса, связанного с АВП, у молодых людей. Необходимы дальнейшие исследования для определения, может ли, как доказано для взрослых²¹, польза от MET быть сильнее у молодежи с более ограниченной прибавкой веса или в ходе начала приема антипсихотиков⁵¹. Однако минимальный наблюдаемый эффект на метаболические показатели требует рутинного мониторинга метаболических показателей и тщательного рассмотрения других стратегий лечения с более низким риском набора веса до начала применения антипсихотика⁵².

Далее, хоть и смена на арипипразол была связана со значительным снижением показателей веса по сравнению с контрольной группой, большая частота его текущего (46,4%) и предшествующего (26,0%) применения в данной выборке говорит, что ограниченная субпопуляция детей может иметь выгоду от этой стратегии. Оценка других возможных препаратов на смену, профилактическое использование метформина, других препаратов, которые могут уменьшить набор веса, связанный с антипсихотиками, и возможный положительный эффект MET на агрессию требуется для молодежи.

Благодарности

Исследование IMPACT было поддержано грантами NIMH (R01 MH080270, R01 MH080274, RR118535 и R01 MH080325). В дополнение, некоторые методики были поддержаны the Johns Hopkins Institute for Clinical and Translational Research (NIH UL1TR001079), the National Institute of Health Clinical and Translational Science Award (CTSA) program at University of North Carolina, Chapel Hill (RR0046 and UL1TR001111), и the University of Maryland School of Medicine General Clinical Research Center and Mid-Atlantic Nutrition Obesity Research Center (2P30DK072488-11). NIMH не имел роли в дизайне и проведении исследования; сборе, управлении, анализе или интерпретации данных; подготовке, правке или одобрении рукописи; или решении о публикации рукописи. Авторы хотели бы поблагодарить участвовавших пациентов и их семьи, которые способствовали выполнению этого исследования. Они также благодарны исследовательской группе, которая помогла провести исследование, и работникам здравоохранения, направлявшим возможных участников. Наконец, они хотели бы поблагодарить M. Freemark, J. Newcomer и S. Snitker за их советы в разработке дизайна исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olsson M, Blanco C, Wang S et al. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry* 2014;71:81-90.
2. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
3. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
4. De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
5. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
6. Galling B, Roldan A, Nielsen RE et al. Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:247-59.
7. Arango C, Giraldez M, Merchan-Naranjo J et al. Second-generation antipsychotic use in children and adolescents: a six-month prospective cohort study in drug-naïve patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1179-90.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
9. Morrato EH, Campagna EJ, Brewer SE et al. Metabolic testing for adults in a state Medicaid program receiving antipsychotics: remaining barriers to achieving population health prevention goals. *JAMA Psychiatry* 2016;73:721-30.
10. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D et al. Guideline concordant monitoring of metabolic risk in people treated with antipsychotic medication: systematic review and meta-analysis of screening practices. *Psychol Med* 2012;42:125-47.
11. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344-51.

12. Rodday AM, Parsons SK, Mankiw C et al. Child and adolescent psychiatrists' reported monitoring behaviors for second-generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:351-61.
13. Raebel MA, Penfold R, McMahon AW et al. Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics* 2014;134:e1308-14.
14. Vancampfort D, Firth J, Correll CU et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:53-66.
15. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
16. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents – a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
17. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adult. *N Engl J Med* 2007;357:2329-37.
18. Speyer H, Jakobsen AS, Westergaard C et al. Lifestyle interventions for weight management in people with serious mental illness: a systematic review with meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression analysis exploring the mediators and moderators of treatment effects. *Psychother Psychosom* (in press).
19. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T et al. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD006629.
20. Correll CU, Maayan L, Kane J et al. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2016;77:e746-56.
21. Zheng W, Li XB, Tang YL et al. Metformin for weight gain and metabolic abnormalities associated with antipsychotic treatment: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:499-509.
22. Speyer H, Norgaard HCB, Birk M et al. The CHANGE trial: no superiority of lifestyle coaching plus care coordination plus treatment as usual compared to treatment as usual alone in reducing risk of cardiovascular disease in adults with schizophrenia spectrum disorders and abdominal obesity. *World Psychiatry* 2016;15:155-65.
23. Detke HC, DelBello MP, Landry J et al. A 52-week study of olanzapine with a randomized behavioral weight counseling intervention in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016;26:922-34.
24. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:323-9.
25. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:2072-9.
26. Arman S, Sadramely MR, Nadi M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 2008;29:1130-4.
27. Anagnostou E, Aman MG, Handen BL et al. Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:928-37.
28. Reeves GM, Keeton C, Correll CU et al. Improving metabolic parameters of antipsychotic child treatment (IMPACT) study: rationale, design, and methods. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2013;7:31.
29. Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE et al. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:430-7.
30. Kaufman J, Birmaher B, Brent D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980-8.
31. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry* 2007;4:28-37.
32. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:316-27.
33. Sikich L, Frazier JA, McClellan J et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420-31.
34. 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.
35. Hughes CW, Rintelmann J, Emslie GJ et al. A revised anchored version of the BPRS-C for childhood psychiatric disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:77-93.
36. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P et al. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1488-96.
37. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;45(Suppl. 212):11-9.
38. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-6.
39. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis* 1985;173:353-7.
40. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(Suppl. 4):S164-92.
41. Kolotkin RL, Crosby RD, Corey-Lisle PK et al. Performance of a weight-related measure of quality of life in a psychiatric sample. *Qual Life Res* 2006;15:587-96.
42. Arnau J, Bendayan R, Blanca MJ et al. Should we rely on the Kenward-Roger approximation when using linear mixed models if the groups have different distributions? *Br J Math Statist Psychol* 2014;67:408-29.
43. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Curr Diabetes Rev* 2013;9:102-16.
44. Mostafa DK, Ismail CA, Ghareeb DA. Differential metformin dose-dependent effects on cognition in rats: role of Akt. *Psychopharmacology* 2016;233:2513-24.
45. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD et al. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 2011;168:947-56.
46. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:9-20.
47. Kane JM, Skuban A, Hobart M et al. Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2016;174:93-8.
48. Citrome L. Cariprazine for the treatment of schizophrenia: a review of this dopamine D₃-preferring D₃/D₂ receptor partial agonist. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016;10:109-19.
49. Aman MG, Binder C, Turgay A. Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:243-54.
50. Penzner JB, Dudas M, Saito E et al. Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:563-73.
51. Correll CU, Sikich L, Reeves G et al. Metformin for antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: when, for whom, and for how long? *Am J Psychiatry* 2013;170:947-52.
52. Correll CU, Blader JC. Antipsychotic use in youth without psychosis: a double-edged sword. *JAMA Psychiatry* 2015;72:859-60.

DOI:10.1002/wps.20714

Взаимосвязь между психопатологией, личностными ресурсами, факторами, связанными с контекстом и функционированием в реальной жизни при шизофрении: стабильность связей по прошествии 4 лет и разница в сетевой структуре между выздоровевшими и не выздоровевшими пациентами

Silvana Galderisi¹, Paola Rucci², Armida Mucci¹, Alessandro Rossi³, Paola Rocca⁴, Alessandro Bertolino⁵, Eugenio Aguglia⁶, Mario Amore⁷, Antonello Bellomo⁸, Paola Bozzatello⁴, Paola Bucci¹, Bernardo Carpiniello⁹, Enrico Collantoni¹⁰, Alessandro Cuomo¹¹, Liliana Dell'Osso¹², Fabio Di Fabio¹³, Massimo di Giannantonio¹⁴, Dino Gibertoni², Giulia Maria Giordano¹, Carlo Marchesi¹⁵, Palmiero Monteleone¹⁶, Lucio Oldani¹⁷, Maurizio Pompili¹⁸, Rita Roncone¹⁹, Rodolfo Rossi³, Alberto Siracusano²⁰, Antonio Vita^{21,22}, Patrizia Zeppugno²³, Mario Maj¹; Italian Network for Research on Psychoses*

¹Department of Psychiatry, University of Campania «Luigi Vanvitelli», Naples, Italy; ²Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; ³Section of Psychiatry, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; ⁴Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italy; ⁵Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Bari, Bari, Italy; ⁶Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Psychiatry Unit, University of Catania, Catania, Italy; ⁷Section of Psychiatry, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics and Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italy; ⁸Psychiatry Unit, Department of Medical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy; ⁹Section of Psychiatry, Department of Public Health, Clinical and Molecular Medicine, University of Cagliari, Cagliari, Italy; ¹⁰Psychiatric Clinic, Department of Neurosciences, University of Padua, Padua, Italy; ¹¹Department of Molecular Medicine and Clinical Department of Mental Health, University of Siena, Siena, Italy; ¹²Section of Psychiatry, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; ¹³Department of Neurology and Psychiatry, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ¹⁴Department of Neuroscience and Imaging, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy; ¹⁵Psychiatry Unit, Department of Neuroscience, University of Parma, Parma, Italy; ¹⁶Section of Neuroscience, Department of Medicine, Surgery and Dentistry «Scuola Medica Salernitana», University of Salerno, Salerno, Italy; ¹⁷Department of Psychiatry, University of Milan, Milan, Italy; ¹⁸Department of Neurosciences, Mental Health and Sensory Organs, S. Andrea Hospital, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ¹⁹Unit of Psychiatry, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; ²⁰Psychiatry and Clinical Psychology Unit, Department of Systems Medicine, Tor Vergata University of Rome, Rome, Italy; ²¹Psychiatric Unit, School of Medicine, University of Brescia, Brescia, Italy; ²²Department of Mental Health, Spedali Civili Hospital, Brescia, Italy; ²³Psychiatric Unit, Department of Translational Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy; *Members of the Italian Network for Research on Psychoses are listed in the Appendix

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

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

Galderisi S, Rucci P, Mucci A et al. The interplay among psychopathology, personal resources, context-related factors and real-life functioning in schizophrenia: stability in relationships after 4 years and differences in network structure between recovered and non-recovered patients. *World Psychiatry*. 2020;19:81–91.

Резюме

Улучшение функционирования в реальной жизни является основной целью наиболее прогрессивных комплексных программ лечения людей с шизофренией. Группа исследователей, объединенных в Italian Network for Research on Psychoses, ранее изучала методами сетевого анализа взаимодействие между переменными, связанными с болезнью, личностными ресурсами, факторами, связанными с контекстом, и функционированием в реальной жизни в большой выборке пациентов с шизофренией. В настоящее время та же исследовательская группа завершила 4-летнее наблюдение за первоначальной выборкой. В настоящем исследовании мы использовали сетевой анализ, чтобы проверить, были ли паттерны взаимосвязей между всеми переменными, полученные в исходном периоде, аналогичными при последующем наблюдении. Кроме того, мы сравнили сетевую структуру у пациентов, которые были классифицированы как выздоровевшие при последующем наблюдении, с теми, кто не достиг выздоровления. Шестьсот восемнадцать человек, набранных на начальном этапе, были оценены в ходе последующего наблюдения. Структура сети существенно не изменилась от исходного момента обследования к последующему, общая сила связей между переменными незначительно, но возросла. Функциональные способности и навыки повседневной жизни имели высокую степень взаимосвязи и располагались близко в сети как при последующем наблюдении, так и в исходном периоде, в то время как психопатологические переменные оставались более периферийными. Сетевая структура и связность не выздоровевших пациентов были аналогичны тем, которые наблюдались во всей выборке, но сильно отличались от таковых у выздоровевших пациентов, у которых мы обнаружили лишь несколько связей. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что тесно связанные симптомы/дисфункции имеют тенденцию поддерживать активацию друг друга, способствуя плохому исходу при шизофрении. Ранние и комплексные программы лечения, ориентированные на переменные с высокими показателями центральности, могут предотвратить появление самоподкрепляющихся сетей симптомов и дисфункций у людей с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, сетевой анализ, реальное функционирование, психопатология, личностные ресурсы, интернализованная стигматизация, восстановление, функциональный потенциал, повседневные жизненные навыки.

Улучшение функционирования в реальной жизни является основной целью наиболее прогрессивных комплексных программ лечения людей с шизофренией^{1–4}. Исследования показали, что функционирование в реальной жизни у таких

людей зависит не только от психопатологических проявлений, а также от ряда переменных, некоторые из которых связаны с болезнью, в то время как другие имеют отношение к личностным ресурсам индивида или связаны с контекстом^{5–8}.

С целью углубления знаний об относительном влиянии вышеуказанных переменных на функционирование в реальной жизни людей с шизофренией группа исследователей, объединенных в Italian Network for Research on Psychoses, провела крупное многоцентровое исследование, в котором принял участие 921 клинически стабильный пациент с указанным диагнозом, живущий в обществе (вне учреждений социального обслуживания)^{9,10}. В этом исследовании (далее называемом базовым исследованием) оценивалось большее число переменных по сравнению со всеми предыдущими аналогичными исследованиями, причем некоторые из переменных ранее не исследовались никогда.

С помощью методов сетевого анализа была исследована взаимосвязь 27 переменных, относящихся к болезни, личностным ресурсам, социальному контексту и функционированию в реальной жизни. Такой аналитический подход позволяет интерпретировать корреляции между большим числом переменных, предоставляя четкую картину соответствующих связей. Кроме того, он дает полезную информацию о наиболее важных переменных в сети, которая может информировать клиницистов о возможных терапевтических целях.

В нашем базовом исследовании функциональные способности и навыки повседневной жизни оказались наиболее центральными и взаимосвязанными узлами сети, в то время как психопатологические переменные – более периферийными¹⁰. Социальное познание, нейрокогниции, резилентность и три домена функционирования в реальной жизни, особенно важные для людей с шизофренией, живущих самостоятельно (профессиональные навыки, межличностные отношения и навыки повседневной жизни), образуют тесно взаимосвязанные, пространственно смежные кластеры.

На настоящий момент Italian Network for Research on Psychoses завершила четырехлетнее наблюдение за первоначальной выборкой. В настоящем исследовании мы проверили, была ли структура взаимосвязей между переменными, связанными с болезнью, личностными ресурсами, факторами, связанными с контекстом, и функционированием в реальной жизни сходной при дальнейшем наблюдении по сравнению с исходными данными у пациентов, которых оценивали на обоих временных промежутках.

Кроме того, нашей целью было сравнить сетевую структуру у пациентов, достигших выздоровления («recovery») при последующем наблюдении, с теми, кто не достиг. Основываясь на предыдущих сообщениях об изменениях сетевых структур у достигших и не достигших ремиссии пациентов с различными диагнозами, охватывающими психопатологические, но не функциональные переменные^{11–13}, мы ожидали получить менее взаимосвязанную сетевую структуру у выздоровевших пациентов, чем у тех, кто не достиг выздоровления.

МЕТОДЫ

Участники

Все пациенты (N=921), набранные для базового исследования в 26 итальянских университетских психиатрических клиниках и/или других подразделениях оказания психиатрической помощи, участвовавших в базовом исследовании, были приглашены присоединиться к последующему исследованию. С испытуемыми связывались по телефону, электронной почте или во время следующего визита или сеанса реабилитации.

Критерием включения был диагноз шизофрении по DSM-IV, подтвержденный проведением структурированного клинического интервью для DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV – Patient version (SCID-I-P))¹⁴. Критериями исключения были: травма головы в анамнезе с потерей сознания в течение 4-летнего периода между базовым

исследованием и последующим наблюдением; прогрессирующее когнитивное снижение, возможно, вызванное деменцией или другим неврологическим заболеванием, диагностированным в течение последних 4 лет; злоупотребление алкоголем и/или психоактивными веществами в анамнезе в течение последних 6 месяцев; текущая беременность или период лактации; неспособность предоставить информированное согласие; изменения в лечении и/или госпитализация в связи с обострением симптомов в течение последних 3 месяцев.

В случаях, если участники базового исследования пропадали из поля зрения исследователей или умирали, исследователям предлагалось заполнить специальную форму, сообщавшую клиническую информацию, имевшуюся при последнем контакте, и, в соответствующих случаях, причину смерти.

Всем пациентам было предложено подписать письменное информированное согласие на участие после получения исчерпывающего разъяснения предстоящих процедур и целей исследования. Протокол исследования был одобрен местными комитетами по этике участвующих центров. Набор пациентов проходил с марта 2016 по декабрь 2017 года.

Процедуры

Пациенты, включенные в исследование, проходили обследование в течение трех дней по следующему графику: на 1-й день утром – сбор социально-демографической информации, психопатологическая и неврологическая оценка; на 2-й день утром – оценка нейрокогнитивных показателей, социального познания и функциональных способностей; на 3-й день (утром или днем) или во второй половине 1 или 2 дня, в зависимости от предпочтений пациента, оценка личностных ресурсов и внутренней стигматизации. Для проведения оценки функционирования в реальной жизни врач, ведущий пациента, приглашался на один из запланированных сеансов.

Инструменты оценки

Факторы, связанные с болезнью

С помощью всех доступных источников информации (пациенты, родственники, медицинские записи и персонал психиатрической службы) заполнялась клиническая форма с данными о течении заболевания и лечении за предыдущие 4 года.

Для оценки тяжести симптомов использовалась шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS)¹⁵. В соответствии с базовым исследованием¹⁰, баллы «позитивных симптомов» были рассчитаны на основе консенсусного 5-факторного решения, предложенного Wallwork et al.¹⁶ «Концептуальная дезорганизация» была пунктом P2 PANSS, чтобы избежать дублирования с когнитивными нарушениями. Негативные симптомы оценивались с помощью краткой шкалы оценки негативных симптомов (BNSS)¹⁷, которая включает пять доменов негативных симптомов: ангедония, социальная отгороженность, волевые нарушения, притупленный аффект и алогия; для целей настоящей работы, как уже было сделано в нашем предыдущем сетевом анализе¹⁰, мы использовали два фактора: «экспрессивный дефицит» (сумма подшкал притупленного аффекта и алогии) и «волевые нарушения» (сумма подшкал ангедонии, социальной отгороженности и волевых нарушений).

Депрессивные симптомы оценивались с помощью шкалы депрессии Калгари для шизофрении (CDSS)¹⁸. Экстрапиримидные симптомы оценивались с помощью шкалы St.Hans Rating Scale (SHRS)¹⁹, многомерной рейтинговой шкалы,

состоящей из четырех подшкал: гиперкинезия, паркинсонизм, акатизия и дистония.

Нейрокогнитивные функции оценивались с помощью согласованной когнитивной батареи MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery (MCCB))^{20,21}. Эта батарея включает тесты для оценки семи когнитивных доменов: скорость обработки, внимание/бдительность, рабочая память, вербальное обучение, визуальное обучение, социальное познание, а также способность к умозаключениям и решение проблем.

Оценка социального познания, частично включенная в раздел «Управление эмоциями» теста эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso в MCCB (MSCEIT), была совмещена с тестом на распознавание эмоций (Facial Emotion Identification Test – FEIT)²² и тестом на социальное осознание (The Awareness of Social Inference Test – TASIT)²³, который включает три раздела (TASIT 1-3), посвященных распознаванию эмоций (TASIT 1) и модели психики человека (Theory of Mind – TASIT 2 и 3).

Личностные ресурсы

Резилентность оценивалась по шкале резилентности для взрослых (Resilience Scale for Adults – RSA)²⁴, которая является самоопросником, включающим 33 пункта, относительно внутри- и межличностных защитных факторов, которые, как считается, облегчают адаптацию при столкновении с психосоциальными трудностями. Как описано в работе Galderisi et al.⁹, чтобы избежать дублирования с другими показателями, в анализ были включены только факторы «самовосприятие», «восприятие будущего», «социальная компетентность» и «сплоченность семьи».

Шкала вовлеченности в процесс лечения (Service Engagement Scale – SES)²⁵ – инструмент, включающий 14 пунктов, оцениваемых по 4-балльной шкале Лайкерта (более высокие баллы отражают большие сложности вовлечения в процесс оказания помощи) – была использована для оценки доступности пациента, сотрудничества, отношения к обращению за помощью и к лечению. В данной работе мы использовали суммарный балл.

Факторы, связанные с контекстом

Наличие пенсии по инвалидности, наличие семейной практической и финансовой поддержки, а также регистрация в списке безработных были использованы в качестве ранговой переменной в диапазоне от 0 до 4.

Шкала внутренней стигмы при психических заболеваниях (Internalized Stigma of Mental Illness – ISMI)²⁶ использовалась для оценки переживаний стигматизации и внутреннего самоотрицания.

Функциональные способности и функционирование в реальной жизни

Для оценки функциональных способностей была использована краткая версия методики UPSA-B (University of California San Diego (UCSD) Performance-based Skills Assessment Brief)²⁷ – инструмента, который оценивает «финансовые навыки» (например, подсчет денег и оплата счетов) и «коммуникативные навыки» (например, набрать номер телефона для экстренной ситуации или перенести встречу по телефону).

Функционирование в реальной жизни оценивалось с помощью шкалы Specific Level of Functioning Scale (SLOF)²⁸, которая является комбинированным инструментом, отражающим многие аспекты функционирования, и основана на суждениях лица, оказывающего пациенту помощь, о пове-

дении и функционировании пациента. В статистический анализ были включены следующие домены SLOF: «межличностные отношения», «навыки повседневной жизни» и «профессиональные навыки». SLOF проводил оказывающий помощь человек, наиболее часто и тесно контактировавший с пациентом.

Подготовка исследователей

Централизованное обучение исследователей проводилось за два месяца до начала последующего набора, чтобы обеспечить сопоставимость процедур сбора данных.

Было подготовлено по меньшей мере по одному исследователю на каждый объект по каждой категории переменных (факторы, связанные с болезнью, личностные ресурсы и факторы, связанные с контекстом). Во избежание гало-эффектов один и тот же исследователь не мог быть обучен более чем по одной категории.

Взаимная достоверность формально оценивалась с помощью каппа Коэна для категориальных переменных и внутриклассового коэффициента корреляции (intraclass correlation coefficient – ICC) для непрерывных переменных. Для пунктов с небольшой степенью вариабельности среди пациентов (чей ICC не был бы значимым, так как он основан на соотношении вариабельности между пациентами и в рамках одного пациента), процент идеальной согласованности был вычислен как альтернативное выражение взаимной достоверности.

Для SCID-I-P (каппа Коэна = 0,91) была установлена отличная взаимная достоверность. Хорошая и отличная достоверность между рейтерами наблюдалась для SLOF (ICC=0.58–1.00, процент согласованности = 70–100%), BNSS (ICC=0.74–0.97), PANSS (ICC=0.60–0.98, процент согласованности = 64–100%), CDSS (ICC=0.76–0.98) и MCCB (ICC=0.98).

Статистический анализ

Пациенты, принимавшие участие в 4-летнем исследовании, сравнивались с теми, кто не принял участия, по полу, возрасту, образованию и по 27 базовым переменным, связанным с болезнью, личностными ресурсами, факторам, контекстом и функционированием в реальной жизни, чтобы определить, репрезентативны ли они по отношению к исходной выборке⁹. Межгрупповые сравнения проводились с использованием критерия χ^2 , t-критерия или критерия Манна–Уитни в зависимости от типа измерения и распределения переменных. Метод Холма–Бонферрони использовался для сравнения баллов шкал для оценки вероятности ошибки I типа.

Для обеспечения попарной сопоставимости исходных и последующих данных пациентов, оцениваемых в каждый временной промежуток, недостающие данные были вычислены с использованием алгоритма максимизации ожиданий, при использовании которого, предполагается, что структура недостающих данных была случайной. Это предположение позволяет скорректировать оценки, используя имеющуюся информацию. В целом 201 значение (1,1%) было вычислено для данных, полученных в исходном периоде, и 756 значений (4,1%) – для данных, полученных при последующем наблюдении. Внутриобъектные сравнения в исходном и последующем периодах проводились с использованием парного t-критерия, критерия Вилкоксона или критерия Мак-Немара.

Пациенты были разделены на группы выздоровевших или не выздоровевших в течение 4 лет наблюдения по двум критериям: 1) на основании наличия или отсутствия симптоматической ремиссии согласно Andreasen et al. (критерий тяжести)²⁹, 2) на основании наличия или отсутствия функ-

ционального восстановления, определенного как взвешенный суммарный балл не менее 76,2 по шкалам SLOF «межличностные отношения», «профессиональные навыки» и «навыки повседневной жизни». Последняя цифра была установлена с помощью предварительного ROC-анализа (receiver operating characteristic) на выборке исследования Galderisi et al.⁹ с использованием суммарного балла ≥ 71 по шкале личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance – PSP) в качестве золотого стандарта³⁰. Данное пограничное значение позволяло разделить пациентов на группы с функциональным восстановлением и без него с чувствительностью 86,9%, специфичностью 68,5% и площадью под кривой 0,84.

Затем мы сравнили паттерны взаимосвязей между исследуемыми переменными в исходном состоянии и при последующем наблюдении в общей выборке исследования, а также между выздоровевшими и не выздоровевшими пациентами при последующем наблюдении, используя сетевой анализ.

Сеть – это графическое изображение, включающее узлы (переменные) и ребра (корреляции между переменными). Сетевая структура 27 переменных исследования на исходном и последующем этапе оценивалась с использованием статистического пакета JASP, версия 0.10.2 (<https://jasp-stats.org>). Перед анализом было выполнено non-paranormal преобразование, чтобы ослабить предположение о нормальности, поскольку переменные не были нормально распределены³¹. Лассо (least absolute shrinkage and selection operator – LASSO)³² был использован для уменьшения числа ложноположительных ребер и улучшения интерпретируемости сети. При этой процедуре применяются ограничения к малым ребрам, что делает их равными нулю. Параметр shrinkage, который устанавливает оптимальное число ребер, был выбран путем минимизации параметра расширенного байесовского информационного критерия (EBIC)³³.

Расположение узлов было основано на алгоритме Fruchterman-Reingold³⁴, согласно которому узлы с более сильными связями или большим их количеством располагаются близко друг к другу, а узлы с более слабыми связями – на периферии. Мы ограничили расположение сетей, чтобы оно было одинаковым при изучении как исходных, так и последующих данных, чтобы облегчить визуальное сравнение ребер в двух временных точках. Для всех переменных в исходном и последующем периодах были рассчитаны три индекса центральности. Сила или степень центральности – это отношение количества связей определенного узла к общему количеству других узлов. Две другие меры центральности – это центральность по посредничеству, то есть кратчайший путь между всеми узлами сети проходящий через определенный узел, и центральность по близости, которая показывает, насколько легко достичь всех других узлов из интересующего узла. Для облегчения сравнений показатели центральности были стандартизованы.

Робастность сетевого решения оценивалась путем оценки погрешности значений ребер и устойчивости индексов центральности с использованием непараметрических бутстрэп процедур, описанных Epskamp et al.³⁵. В частности, погрешность значений ребер измерялась с помощью 95% доверительных интервалов (ДИ), полученных из 1000 бутстрэпных выборок, взятых из исследуемой популяции: чем меньше ДИ, тем точнее оценка значений ребер. Мы также оценили устойчивость индексов центральности, используя бутстрэп на моделях с выпадающими узлами³⁵. Для этого мы случайным образом произвели выборку сети из 26 узлов 1000 раз и повторили процедуру для сетей, имеющих от 25 до 2 узлов. Затем мы установили среднюю силу узлов каждой переменной для всего набора сетей, чтобы определить степень робастности сети при исключении некоторых узлов.

Таблица 1. Социо-демографические и клинические характеристики пациентов при последующем наблюдении (follow-up) (N=618)

Пол (% мужчин)	69.1
Возраст (лет, среднее $\pm$ SD)	45.1 $\pm$ 10.5
В браке (%)	7.4
Работают (%)	34.4
Образование (лет, среднее $\pm$ SD)	11.7 $\pm$ 3.4
Стабильные романтические отношения (%)	18.9
Фармакотерапия, проводимая в настоящий момент	
Антипсихотики первого поколения (%)	13.1
Антипсихотики второго поколения (%)	69.3
Антипсихотики как первого, так и второго поколения (%)	15.0
Антидепрессанты (%)	17.6
Нормотимики (%)	26.0
Анксиолитики (%)	32.7
Антихолинергические препараты (%)	9.4
Полифармакотерапия (%)	54.4
Любые психосоциальные мероприятия (%)	34.3
Психообразование (%)	3.4
Когнитивные тренинги (%)	7.9
Тренинги социальных навыков (%)	3.6
Тренинги профессиональных навыков (%)	4.2
Досуговые мероприятия (%)	17.6
Арт-терапия (%)	5.8
Селф-менеджмент (%)	0.5
Другие (%)	3.1
Психотерапия (%)	14.9
Уход на дому (%)	8.3
На настоящий момент в учреждении оказания помощи (%)	10.1
Рецидив за последние 4 года (%)	43.5
Злоупотребление психоактивными веществами (%)	5.0
Злоупотребление алкоголем (%)	4.9
Курение (%)	42.1
Нездоровые пищевые привычки (%)	25.9

Для дальнейшего изучения робастности наших результатов мы сравнили стандартные отклонения (SD) каждой переменной, включенной в сети, между двумя временными периодами, с помощью теста Левена. Если стандартные отклонения существенно изменяются, различия в структуре сети могут быть результатом большей вариации с течением времени.

Различия в структуре сети и в общей мощности между испытуемыми и внутри них были проверены на значимость с помощью M-теста и S-теста, включенных в R-пакет network comparison test (NCT), который использует пермутационные тесты для сравнения сетей³⁶. Вариант парной выборки использовался для сравнения одной и той же группы в исходном и последующем периодах, а при сравнении двух групп в один и тот же момент времени использовались независимые выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников

24 из 26 итальянских университетских психиатрических клиник и/или учреждений оказания психиатрической помощи приняли участие в последующем (follow-up) исследовании, из тех, которые участвовали в базовом исследовании.

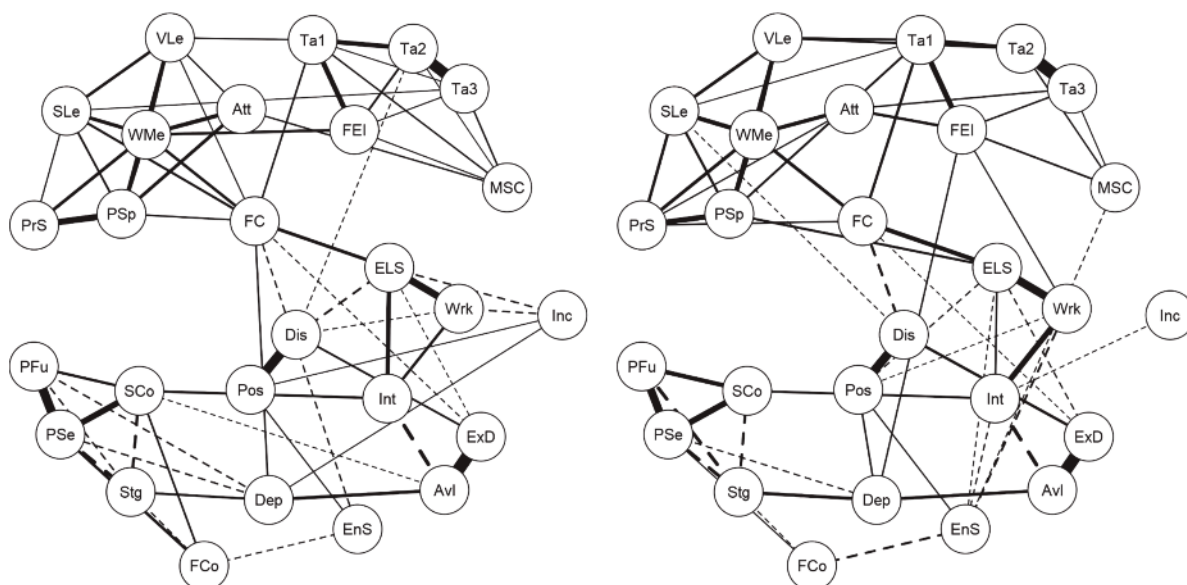


Рисунок 1. Сети, отражающие связи между переменными в исходном периоде (слева) и при последующем наблюдении (справа). Прерывистые ребра (линии) указывают на обратные связи, сплошные ребра – на прямые корреляции. Толщина ребра отражает величину корреляции. Att – внимание, Avl – волевые нарушения, Dep – депрессия, Dis – дезорганизация, ELS – навыки повседневной жизни, EnS – вовлеченность в процесс оказания помощи, ExD – экспрессивный дефицит, FC – функциональные способности, FCo – сплоченность семьи, FEI – тест на распознавание эмоций, Inc – количество побудительных стимулов, Int – межличностные взаимоотношения, MSC – тест эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso, PFu – восприятие будущего, Pos – позитивная симптоматика, PrS – способность к решению проблем, PSe – самовосприятие, PSp – скорость обработки, SCo – социальная компетентность, SLe – визуально-пространственное обучение, Stg – стигма, Ta – тест на социальное осознание (TASIT), VLe – вербальное обучение, WMe – рабочая память, Wrk – профессиональные навыки.

Два оставшихся центра не смогли присоединиться к последующему исследованию из-за реорганизации. В последующее исследование были включены шестьсот восемнадцать испытуемых из 921 человека, набранного на начальном этапе.

Двадцать четыре пациента были набраны в двух местах, которые не участвовали в последующем исследовании; 19 умерли; 10 не удалось отследить; 98 отказались от участия; 75 в настоящее время находятся под наблюдением другого психиатра или другого учреждения оказания психиатрической помощи; 36 сменили место жительства и сообщили о логистических трудностях для участия в дальнейшем исследовании; 24 были клинически нестабильны и/или им была недавно изменена фармакотерапия; у 4 человек было отмечено значительное снижение когнитивных функций, возможно, из-за деменции; 2 сообщили о злоупотреблении психоактивными веществами в течение последних 6 месяцев. Причины неучастия остальных 11 человек не были указаны.

Пациенты, принимавшие участие в 4-летнем наблюдении, значительно не отличались от остальной выборки ($N=303$) по исходным социально-демографическим характеристикам, факторам, связанным с заболеванием и с контекстом. Однако те, кто участвовал в последующем наблюдении, имели достоверно более высокие баллы (то есть лучший уровень функционирования) по двум шкалам SLOF («межличностные отношения»: $22,8 \pm 5,9$ в сравнении с $21,3 \pm 6,3$, $t=3,51$, $p<0,001$; «трудовые навыки»: $20,4 \pm 6,0$ в сравнении с $19,2 \pm 6,5$, $t=2,68$, $p=0,008$) и более высокую вовлеченность в процесс оказания помощи ($12,2 \pm 7,5$ в сравнении с $14,4 \pm 7,9$, $t=-3,98$, $p<0,001$). Эти средние различия в результирующих баллах шкал были относительно небольшими и не имели клинической значимости; таким образом, можно считать, что 618 пациентов, участвовавших в последующем исследовании, репрезентативны по отношению к исходной выборке.

Социодемографические и клинические характеристики 618 пациентов, участвовавших в последующем наблюдении, представлены в Таблице 1. В основном это были мужчины (69,1%), средний возраст которых составлял 45,1 года, а среднее образование – 11,7 года. Было обнаружено

умеренное увеличение от исходного уровня по показателям процента работающих испытуемых (с 29,2% до 34,4%; критерий Мак-Немара = 11,4, $p=0,001$) и процента испытуемых, имеющих стабильные романтические отношения (с 14,9% до 18,9%, тест Мак-Немара = 7,7, $p=0,006$).

Практически все испытуемые получали терапию антипсихотиками (97,4%; 13,1% – антипсихотики первого поколения; 69,3% – антипсихотики второго поколения; 15,0% – обе категории препаратов; 2,1% – не получали антипсихотических препаратов; по 0,5% испытуемых информация отсутствовала). Полифармакотерапия отмечалась у 54,4% пациентов. По крайней мере одна психосоциальная методика была применена в лечении 34,3% участников; 9,1% участвовали в двух типах психосоциальных мероприятий, 4,1% – в трех и более.

По крайней мере один рецидив был зарегистрирован у 43,5% пациентов в течение предыдущих 4 лет; среди пациентов, у которых развился рецидив, медиана количества рецидивов составила 2.

Описательная статистика переменных, включенных в сетевой анализ

Средние значения и стандартные отклонения всех переменных, включенных в сетевой анализ на исходном этапе и при последующем наблюдении, приведены в Таблице 2.

В общей выборке из 618 человек, участвовавших в последующем исследовании, мы выявили уменьшение тяжести позитивных симптомов, дезорганизации, волевых нарушений, экспрессивного дефицита, депрессии и внутренней стигмы. Большинство переменных социального познания улучшилось, в то время как нейрокогнитивные переменные были достаточно стабильными, со значимыми изменениями только по показателям вербального обучения (незначительное улучшение) и рабочей памяти (незначительное ухудшение). Переменные резилентности также были стабильными, только значение показателя «самовосприятие» немного ухудшилось при последующем наблюдении. Показатели «навыки повседневной жизни» и «межличностные отношения» также несколько ухудшились. Не-

Таблица 2. Переменные для сетевого анализа на исходном этапе и при последующем наблюдении (N=618)		
	Исходный этап (среднее±SD)	Последующее наблюдение (среднее±SD)
PANSS – позитивная симптоматика	9.7±4.7	8.4±4.3*
PANSS – дезорганизация	2.6±1.4	2.4±1.4*
BNSS – волевые нарушения	20.7±9.6	18.6±9.7*
BNSS – экспрессивный дефицит	12.7±7.9	12.0±7.7*
CDSS – суммарный балл	3.9±4.0	3.2±3.7*
RSA – самовосприятие	18.1±5.3	15.4±4.6*
RSA – восприятие будущего	10.7±4.2	10.8±4.2
RSA – социальная компетентность	19.0±5.3	19.0±5.3
RSA – сплоченность семьи	20.4±5.7	20.5±5.3
MCCB – способность к умозаключениям и решению проблем	9.8±6.5	9.6±6.6
MCCB – внимание/бдительность	1.7±0.8	1.6±0.9
MCCB – визуальное обучение	16.3±8.7	16.0±8.1
MCCB – вербальное обучение	19.1±5.4	19.5±5.5*
MCCB – скорость обработки	94.6±18.3	95.5±21.0
MCCB – рабочая память	11.4±3.7	11.2±3.8*
TASIT 1	20.1±4.9	20.4±4.8*
TASIT 2	37.6±10.9	38.6±10.2*
TASIT 3	38.4±11.0	38.7±9.7
FEIT	37.0±8.3	37.3±8.1
MSCEIT	79.0±9.0	90.6±14.1*
UPSA-B – суммарный балл	67.3±21.6	68.6±23.9
SLOF навыки повседневной жизни	46.2±8.3	45.2±9.5*
SLOF межличностные отношения	22.8±5.9	21.2±6.0*
SLOF профессиональные навыки	20.4±6.0	20.1±6.1
SES	12.2±7.5	11.5±8.0
ISMI (без подшкалы «устойчивость к стигматизации»)	2.2±0.4	2.1±0.5*
Количество побудительных стимулов	1.8±1.1	1.9±1.1**
PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов, BNSS – краткая шкала негативных симптомов, CDSS – шкала депрессии Калгари для шизофрении, RSA – шкала резилентности для взрослых (Resilience Scale for Adults), MCCB – согласованная когнитивная батарея MATRICS, TASIT – тест на социальное осознание (Awareness of Social Inference Test), FEIT – тест на распознавание эмоций (Facial Emotion Identification Test), MSCEIT – тест эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso в MCCB, UPSA-B – краткая версия методики UPSA (UCSD Performance-Based Skills Assessment), SLOF – шкала Specific Level of Functioning, SES – шкала вовлеченности в процесс лечения (Service Engagement Scale), ISMI – шкала внутренней стигмы при психических заболеваниях (Internalized Stigma of Mental Illness). * Значимый t-критерий после коррекции Холма-Бонферрони.		

смотря на достоверность, эти средние различия в оценках по шкалам были относительно небольшими и не имели клинического значения.

Сетевой анализ всей выборки

На Рисунке 1 показаны сети всей выборки в исходном и последующем периодах. Структура сети существенно не изменилась от исходного уровня к последующему (М-критерий = 0,13, $p=0,154$), что свидетельствует о стабильности связей между переменными во времени. Общая сила связей между переменными несколько увеличилась, но незначительно (11,18 в сравнении с 11,75, S-критерий = 0,57, $p=0,196$).

Визуально отмечается большое сходство между двумя сетями, то есть узлы, принадлежащие к одним доменам, пространственно смежны и сильно взаимосвязаны. Кроме того, переменные, связанные с психопатологической симптоматикой, менее взаимосвязаны, чем переменные, относящиеся к другим доменам, таким как нейрокогнитивные, социальное познание и резилентность, что согласуется с выводами, представленными Galderisi et al.¹⁰

При последующем наблюдении появились некоторые новые связи, в частности: вовлеченность в процесс оказания помощи по шкалам SLOF (профессиональные навыки, навыки повседневной жизни и межличностные отношения) и

MSCEIT; внимание с TASIT 1 и 3; побудительные стимулы с межличностными навыками; депрессия с позитивными симптомами и FEIT; дезорганизация с функциональными способностями и пространственным обучением; FEIT с профессиональными навыками; и скорость обработки с навыками повседневной жизни.

Некоторые связи исчезли при последующем наблюдении, в частности: связи побудительных стимулов с депрессией, позитивными симптомами, навыками повседневной жизни и профессиональными навыками; связь вовлеченности в процесс лечения с функциональными способностями; и связь волевых нарушений с социальной компетентностью.

Примечательно, что как в исходном, так и в последующем периоде функциональные способности и навыки повседневной жизни занимали центральное место, особенно потому, что они находились на путях связи функционирования, социального познания, нейрокогнитивных и психопатологии. В оба периода узел «рабочая память» обладал наибольшей силой из-за сильных корреляций с другими нейрокогнитивными переменными. Все показатели центральности были одинаковыми в оба временных периода, за исключением таковых у показателя «профессиональные навыки», который обладал более высоким значением центральности при последующем наблюдении, особенно по посредничеству (Рисунок 2).

Таблица 3. Социо-демографические и клинические характеристики пациентов, не достигших и достигших выздоровления («recovery»).			
	Не достигшие выздоровления (N=494)	Выздоровевшие (N=124)	p
Пол (% мужчин)	70.0	65.3	0.309
Возраст (лет, среднее±SD)	45.9±10.4	41.8±10.1	<0.001
В браке (%)	6.9	9.7	0.289
Работают (%)	26.2	67.2	<0.001
Образование (лет, среднее±SD)	11.5±3.3	12.7±3.4	<0.001
Стабильные романтические отношения (%)	15.1	34.4	<0.001
Фармакотерапия, проводимая в настоящий момент			
Антипсихотики первого поколения (%)	14.2	8.9	0.118
Антипсихотики второго поколения (%)	66.8	79	0.008
Антипсихотики как первого, так и второго поколения (%)	17.0	7.3	0.007
Антидепрессанты (%)	17.6	17.5	0.975
Нормотимики (%)	26.6	23.3	0.459
Анксиолитики (%)	36.7	16.7	<0.001
Антихолинергические препараты (%)	11.3	1.7	<0.001
Полифармакотерапия (%)	57.6	41.7	0.002
Любые психосоциальные мероприятия (%)	39.7	40.3	0.895
Психообразование (%)	3.8	1.6	0.22
Когнитивные тренинги (%)	6.9	12.1	0.055
Тренинги социальных навыков (%)	3.6	3.2	0.822
Тренинги профессиональных навыков (%)	3.0	8.9	0.004
Досуговые мероприятия (%)	19.0	12.1	0.07
Арт-терапия (%)	5.3	8.1	0.234
Селф-менеджмент (%)	0.6	0	0.384
Другие (%)	3.6	0.8	0.102
Психотерапия (%)	9.7	14.5	0.122
Уход на дому (%)	9.3	4.0	0.056
На настоящий момент в учреждении оказания помощи (%)	11.5	4.8	0.029
Рецидив за последние 4 года (%)	45.5	36.6	0.074
Злоупотребление психоактивными веществами (%)	4.0	8.9	0.028
Злоупотребление алкоголем (%)	5.5	2.4	0.157
Курение (%)	43.1	38.1	0.331
Нездоровые пищевые привычки (%)	26.2	24.2	0.621

Оценка значений ребер была точной в каждый из периодов наблюдения, так как бутстрэпные средние значения каждого ребра и исходные значения практически полностью перекрывались и ДИ значений ребер были узкими. В отношении робастности индексов центральности результаты показывают, что корреляции между силой центральности в «уменьшенных» сетях и в исходных сетях составляют >0,70, до тех пор, пока 30% узлов (то есть хотя бы 9 из 27) используются. Это показывает, что взаимоотношения между переменными остаются стабильными даже после случайного исключения нескольких узлов.

Характеристика выздоровевших и не достигших выздоровления пациентов

В ходе 4-летнего наблюдения 124 пациента соответствовали критериям выздоровления («recovery») (20,1%) и 494 (79,9%) не соответствовали. Таблица 3 показывает, что по сравнению с пациентами, которые не достигли выздоровления, выздоровевшие, были значительно моложе, более образованными, чаще были трудоустроены и имели стабильные романтические отношения. Кроме того, злоупотребление психоактивными веществами было более распростра-

нено среди выздоровевших пациентов, и они реже находились в учреждениях оказания помощи.

Доля пациентов, в лечении которых использовалось какое-либо психосоциальное вмешательство, была одинаковой в обеих группах. Однако пациенты, достигшие выздоровления, чаще участвовали в тренингах профессиональных навыков. Фармакотерапия антипсихотиками проводилась практически всем пациентам. Лечение антипсихотиками второго поколения было более распространено среди выздоровевших пациентов, в то время как среди тех, кто не выздоровел, было более распространено лечение обеими группами антипсихотиков. Полифармакотерапия, т. е. назначение препаратов двух различных классов, была более распространена среди пациентов, не достигших выздоровления, которые чаще получали анксиолитики и антихолинергические препараты.

Сетевой анализ выздоровевших и не выздоровевших пациентов

На Рисунке 3 показана структура сетей пациентов, достигших и не достигших выздоровления в ходе 4-летнего наблюдения. Сетевая структура и связность в группе не вы-

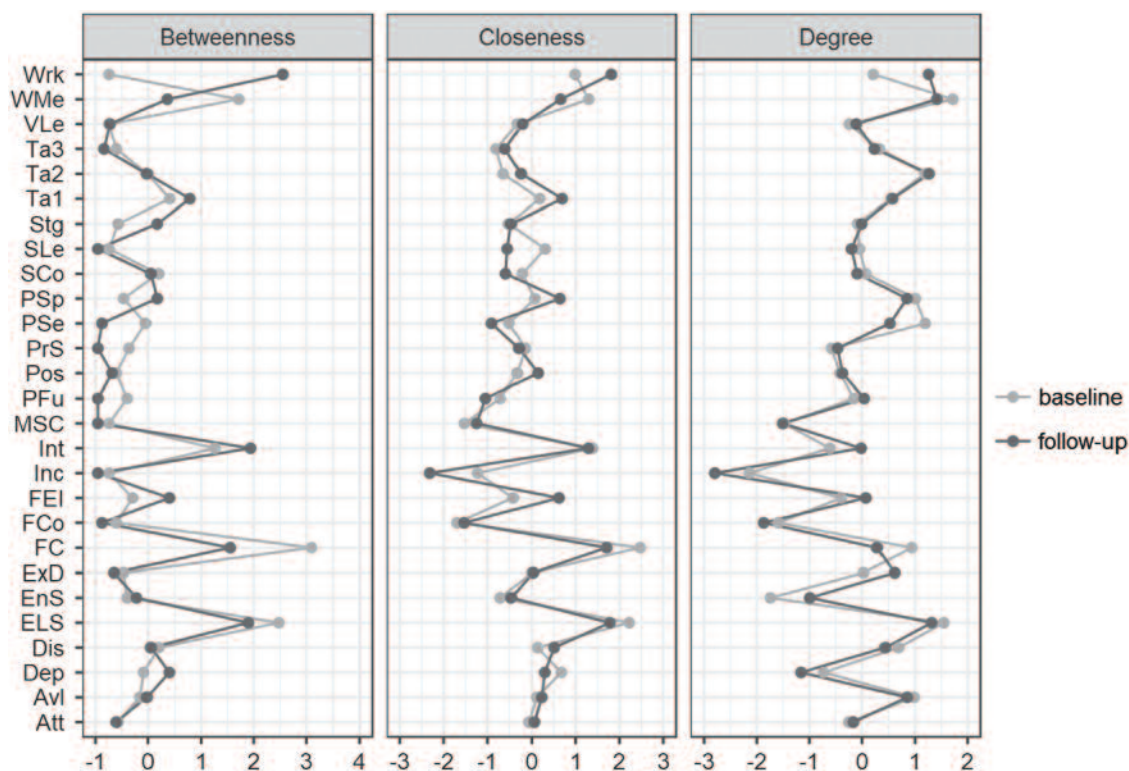


Рисунок 2. Показатели центральности переменных в исходном периоде и при последующем наблюдении. Att – внимание, Avl – волевые нарушения, Dep – депрессия, Dis – дезорганизация, ELS – навыки повседневной жизни, EnS – вовлеченность в процесс оказания помощи, ExD – экспрессивный дефицит, FC – функциональные способности, FCo – сплоченность семьи, FEI – тест на распознавание эмоций, Inc – количество побуждающих стимулов, Int – межличностные взаимоотношения, MSC – тест эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso, PFu – восприятие будущего, Pos – позитивная симптоматика, PrS – способность к решению проблем, PSe – самовосприятие, PSp – скорость обработки, SCo – социальная компетентность, SLe – визуально-пространственное обучение, Stg – стигма, Ta – тест на социальное осознание (TASIT), VLe – вербальное обучение, WMe – рабочая память, Wrk – профессиональные навыки.

здоровевших пациентов были аналогичны тем, которые наблюдались во всей выборке, но сильно отличались от таковых в группе выздоровевших пациентов. На самом деле, у пациентов, достигших выздоровления, было выявлено лишь несколько связей: позитивные симптомы и дезорганизация были связаны друг с другом, так же как волевые нарушения и экспрессивный дефицит; нейрокогнитивные переменные (где узел «рабочая память» обладал наибольшей центральностью по посредничеству), резилентность и переменные социального познания оставались взаимосвязанными как внутри доменов, так и между собой. При этом три области функционирования в реальной жизни не были взаимосвязаны и были отделены от других областей. Побуждительные стимулы, вовлеченность в процесс оказания помощи, депрессия, сплоченность семьи и MSCEIT были изолированы от сети.

Сила связей была достоверно больше у не выздоровевших пациентов, чем у выздоровевших (S -тест=9,156, $p<0,001$), и структура сети была заметно различна между двумя подгруппами (M -тест=0,371, $p=0,002$). В отношении мер центральности, между двумя группами можно сравнить только силу (степень), поскольку она представляет собой сумму ребер, соединяющих каждый узел с другими, в то время как близость всегда была равна нулю среди выздоровевших пациентов, поскольку некоторые узлы были не соединены, а сравнивать центральность по посредничеству не имело смысла, учитывая разреженность сети (Рисунок 4). Мы обнаружили, что переменные «навыки повседневной жизни» и «дезорганизация» имели более высокую силу среди не выздоровевших пациентов.

Бутстрэп-тесты показали, что значения ребер были точными у не выздоровевших и менее точными среди выздоровевших пациентов, у которых были получены большие 95%

ДИ. Центральность по силе оставалась стабильной в обеих группах пациентов до тех пор, пока использовались 40% (то есть по крайней мере 11 из 27) узлов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше последующее (follow-up) исследование имело две основные цели: а) оценить долгосрочную стабильность в структуре взаимосвязей между переменными, связанными с болезнью, личностными ресурсами, факторами, связанными с контекстом, и функционированием в реальной жизни у пациентов с шизофренией, привлеченных в многоцентровое исследование Italian Network for Research on Psychoses; б) сравнить сетевую структуру пациентов, которые были стабильно выздоровевшими, с теми, кто не достиг выздоровления.

Пациенты, участвовавшие в исследовании в оба временных промежутка, жили в обществе (вне учреждений социального обслуживания), и их состояние было стабилизировано на терапии антипсихотиками. Мы выявили некоторые достоверные изменения от исходных значений. В частности, больше испытуемых были трудоустроены и имели стабильные романтические отношения. Однако в среднем функционирование в реальной жизни несколько ухудшилось, несмотря на небольшие, клинически незначимые улучшения по переменным психопатологической симптоматики и социального познания.

Сетевые модели на исходном этапе и в последующем периоде существенно не различались. В оба момента времени переменные, относящиеся к доменам социального познания, нейрокогнитивных, резилентности и функционирования в реальной жизни, были пространственно смежными и высоко взаимосвязанными, независимо от использования одной

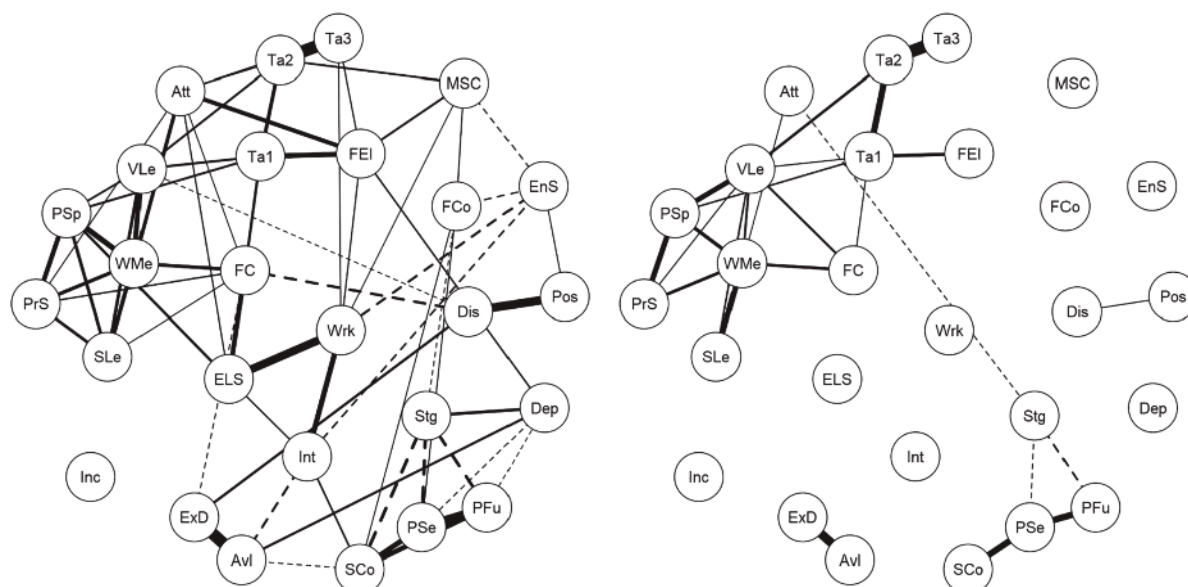


Рисунок 3. Сеть, показывающая связи между исследуемыми переменными среди не выздоровевших (слева) и выздоровевших (справа) пациентов. Прерывистые ребра указывают на обратные ассоциации, сплошные – на прямые корреляции. Толщина ребра отражает величину корреляции. Att – внимание, Avl – волевые нарушения, Dep – депрессия, Dis – дезорганизация, ELS – навыки повседневной жизни, EnS – вовлеченность в процесс оказания помощи, ExD – экспрессивный дефицит, FC – функциональные способности, FCo – сплоченность семьи, FEI – тест на распознавание эмоций, Inc – количество побудительных стимулов, Int – межличностные взаимоотношения, MSC – тест эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso, PFu – восприятие будущего, Pos – позитивная симптоматика, PrS – способность к решению проблем, PSe – самовосприятие, PSp – скорость обработки, SCo – социальная компетентность, SLe – визуально-пространственное обучение, Stg – стигма, Ta – тест на социальное осознание (TASIT), VLe – вербальное обучение, WMe – рабочая память, Wrk – профессиональные навыки.

или нескольких переменных одного и того же домена. Переменные психопатологической симптоматики имели менее взаимосвязанный паттерн, где волевые нарушения/экспрессивный дефицит были с одной стороны от узлов, относящихся к функционированию в реальной жизни, а позитивные симптомы/дезорганизация – с другой.

Более подробное изучение этих двух сетей позволило отметить некоторые изменения, в частности для узла вовлеченности в процесс оказания помощи, который оказался более взаимосвязанным при последующем наблюдении, чем в исходном периоде, поскольку приобрел прямые связи со всеми доменами функционирования в реальной жизни и с одним узлом социального познания (MSCEIT). Следует также отметить, что в сети последующего наблюдения, помимо не прямой связи через функциональные способности, один из узлов социального познания (FEIT) приобрел прямую связь с одним из узлов функционирования в реальной жизни (профессиональные навыки), а узел нейрокогний (скорость обработки) стал напрямую связан с узлом навыков повседневной жизни.

Эти прямые связи между узлами когний и функционирования в реальной жизни не наблюдались в нашем предыдущем исследовании, включавшем 921 пациента¹⁰, и не были обнаружены в настоящем исследовании в исходном периоде; в обоих случаях мы обнаружили только не прямую связь через функциональные способности. Мы можем предположить, что появление этих прямых связей отражает незначительные улучшения, которые были выявлены по переменным социального познания и нейрокогний. Однако настоящие данные не позволяют сделать однозначных выводов на этот счет.

Все показатели центральности были схожими в обоих временных периодах. Единственным исключением являлся узел «профессиональные навыки», поскольку имел большую центральность в последующем периоде, в частности по посредничеству. Это может быть объяснено появившейся связью с областью когний через переменные социального познания, которые на исходном этапе были связаны с доменами функционирования в реальной жизни только че-

рез функциональные способности, в то время как в последующем периоде появилась прямая связь с профессиональными навыками через узел FEIT.

Мы также отметили большую силу узла вовлеченности в процесс оказания помощи при последующем наблюдении, что отражает большее количество связей этого узла с другими, и меньшую центральность по посредничеству узла «функциональные способности», вероятно, из-за того, что переменные нейрокогний и социального познания установили прямые связи с доменами функционирования в реальной жизни. Большая центральность узла вовлеченности в процесс оказания помощи может быть связана с тем, что более склонные к сотрудничеству и более приверженные к лечению пациенты с большей вероятностью присоединялись к последующему исследованию.

В выборке хронических пациентов хорошая степень стабильности сетевой структуры после 4-летнего наблюдения указывает на надежность исходных данных и подтверждает стабильность и воспроизводимость результатов, полученных методами сетевого анализа. Мы считаем, что этот вывод важен в свете некоторых недавних критических замечаний к методам сетевого анализа^{37,38}.

Одной из целей Italian Network for Research on Psychoses было изучение переменных, влияющих на функционирование в реальной жизни и выздоровление при шизофрении, другой важной целью исследования было сравнение структуры сети выздоровевших и не выздоровевших пациентов. Мы обнаружили существенные различия между сетями двух групп, как по количеству, так и по силе связей. В отличие от не выздоровевших пациентов, выздоровевшие пациенты имеют очень разреженную сеть, где узлы функционирования в реальной жизни и психопатологических симптомов не связаны в большинстве случаев, с другими узлами.

Этот вывод согласуется с данными, представленными van Rooijen et al.¹², которые обнаружили, что сеть, наблюдаемая у пациентов в ремиссии, имела меньше связей, чем таковая у пациентов без ремиссии. Это также согласуется с исследованием van Borkulo et al.¹¹, которые сообщили, что пациенты с депрессией, имевшие персистирующие симпто-

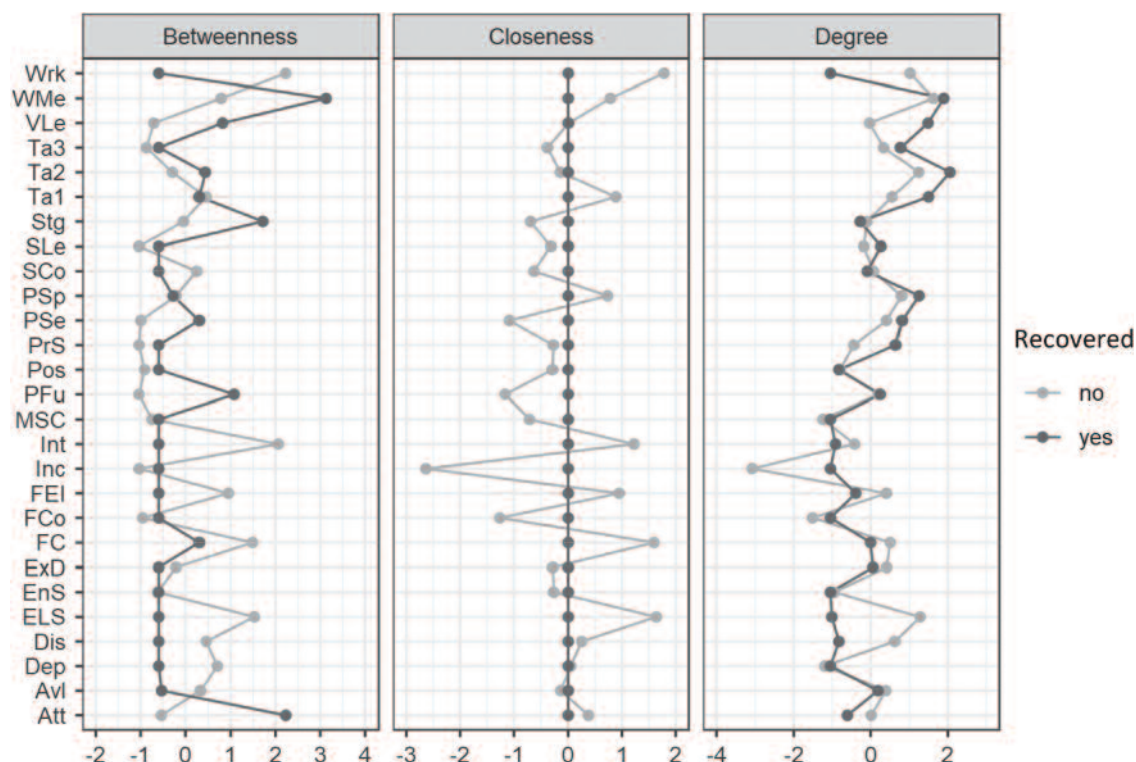


Рисунок 4. Меры центральности среди не выздоровевших и выздоровевших пациентов. Поскольку некоторые узлы не соединены среди выздоровевших пациентов, близость всегда была равна 0 по определению в этой группе. Att – внимание, Avl – волевые нарушения, Dep – депрессия, Dis – дезорганизация, ELS – навыки повседневной жизни, EnS – вовлеченность в процесс оказания помощи, ExD – экспрессивный дефицит, FC – функциональные способности, FCo – сплоченность семьи, FEI – тест на распознавание эмоций, Inc – количество побудительных стимулов, Int – межличностные взаимоотношения, MSC – тест эмоционального интеллекта Mayer-Salovey-Caruso, PFu – восприятие будущего, Pos – позитивная симптоматика, PrS – способность к решению проблем, PSe – самовосприятие, PSp – скорость обработки, SCo – социальная компетентность, SLe – визуально-пространственное обучение, Stg – стигма, Ta – тест на социальное осознание (TASIT), VLe – вербальное обучение, WMe – рабочая память, Wrk – профессиональные навыки.

мы в течение 2-летнего наблюдения, имели сеть с большим количеством связей в исходном состоянии, чем те, кто достиг ремиссии.

Все эти выводы согласуются с предположением сетевой теории о том, что сильно взаимосвязанная сеть, возможно, из-за тесно связанных симптомов/дисфункций, которые имеют тенденцию поддерживать активацию друг друга, может играть важную роль в персистировании психических расстройств³⁹. Согласно нашим данным, мы предполагаем, что тот же самый механизм может приводить к плохому функциональному исходу при расстройствах.

Настоящее исследование имеет множество сильных сторон, в частности больший размер выборки и оценка переменных, которые являются ключевыми аспектами процесса восстановления в дополнение к традиционной оценке психопатологической симптоматики. Однако относительно небольшой размер подгруппы выздоровевших требует репликации на примере более крупной выборки.

Таким образом, в нашем последующем исследовании структура сети существенно не изменилась по сравнению с исходным периодом в общей выборке и у пациентов, не достигших выздоровления. Функциональные способности и навыки повседневной жизни имели высокое значение центральности по посредничеству и близости, которое отмечалось и в исходном периоде, тогда как психопатологические переменные оставались более периферийными. Однако структура сети сильно отличалась у выздоровевших пациентов, у которых мы обнаружили лишь несколько связей. Ранние и комплексные программы лечения, ориентированные на переменные с высокой степенью центральности, могут предотвратить возникновение самоподкрепляющихся сетей симптомов/дисфункций у людей с шизофренией.

Дополнение

Члены Italian Network for Research on Psychoses, которые участвовали в данном исследовании: Francesco Catapano, Giuseppe Piegari, Carmen Aiello, Francesco Brando, Luigi Giuliani, Daria Pietrafesa (University of Campania «Luigi Vanvitelli», Naples); Marco Papalino, Giovanni Mercadante, Piergiuseppe Di Palo (University of Bari); Stefano Barlati, Giacomo Deste, Paolo Valsecchi (University of Brescia); Federica Pinna, Benedetta Olivieri, Daniela Manca (University of Cagliari); Maria Salvina Signorelli, Laura Fusar Poli (University of Catania); Domenico De Berardis, Silvia Fraticelli, Mariangela Corbo (University of Chieti); Stefano Pallanti (University of Florence); Mario Altamura, Raffaella Carnevale, Stefania Malerba (University of Foggia); Pietro Calcagno, Domenico Zampogna, Alessandro Corso (University of Genoa); Laura Giusti, Anna Salza, Donatella Ussorio, Dalila Talevi, Valentina Socci, Francesca Pacitti (University of L'Aquila); Andrea de Bartolomeis (University of Naples Federico II); Carla Gramaglia, Eleonora Gambaro, Eleonora Gattoni (University of Eastern Piedmont, Novara); Angela Favaro, Elena Tenconi, Paolo Meneguzzo (University of Padua); Matteo Tonna, Paolo Ossola, Maria Lidia Gerra (University of Parma); Claudia Carmassi, Ivan Cremonese, Barbara Carpita (University of Pisa); Nicoletta Girardi, Marianna Frascarelli, Antonio Buzzanca, Roberto Brugnoli, Anna Comparelli, Valentina Corigliano (Sapienza University of Rome); Giorgio Di Lorenzo, Cinzia Nioiu, Michele Ribolsi (Tor Vergata University of Rome); Giulio Corrivetti, Giammarco Cascino, Gianfranco del Buono (Department of Mental Health, Salerno); Simone Bognesi, Andrea Fagiolini, Arianna Goracci (University of Siena); Silvio Bellino, Cristiana Montemagni, Claudio Brasso (University of Turin).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleischacker WW, Arango C, Arteel P et al. Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 3):S165-94.
2. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 2012;11:73-9.
3. Boden R, Sundstrom J, Lindstrom E et al. Association between symptomatic remission and functional outcome in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;107:232-7.

4. Green MF, Horan PW, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
5. Bromley E, Brekke JS. Assessing function and functional outcome in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;4:3-21.
6. Lambert M, Karow A, Leucht S et al. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:393-407.
7. San L, Ciudad A, Alvarez E et al. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry* 2007;22:490-8.
8. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125:152-60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. 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.
10. Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B et al. Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia: a network analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75:396-404.
11. van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of [corrected] depression. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.
12. van Rooijen G, Isvoranu AM, Kruijt OH et al. A state-independent network of depressive, negative and positive symptoms in male patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2018;193:232-9.
13. Segal A, Wald I, Lubin G et al. Changes in the dynamic network structure of PTSD symptoms pre-to-post combat. *Psychol Med* (in press).
14. First MB, Spitzer R, Gibbon M et al. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
16. Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R et al. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;137:246-50.
17. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The Brief Negative Symptom Scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-5.
18. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993;163(Suppl. 22):39-44.
19. Gerlach J, Korsgaard S, Clemmesen P et al. The St. Hans Rating Scale for extrapyramidal syndromes: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:244-52.
20. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008;165:203-13.
21. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008;165:214-20.
22. Kerr SL, Neale JM. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J Abnorm Psychol* 1993;102:312-8.
23. McDonald S, Bornhofen C, Shum D et al. Reliability and validity of The Awareness of Social Inference Test (TASIT): a clinical test of social perception. *Disabil Rehabil* 2006;28:1529-42.
24. Friberg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH et al. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? *Int J Methods Psychiatr Res* 2003;12:65-76.
25. Tait L, Birchwood M, Trower P. A new scale (SES) to measure engagement with community mental health services. *J Ment Health* 2002;11:191-8.
26. Boyd Ritscher J, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: psychometric properties of a new measure. *Psychiatry Res* 2003;121:31-49.
27. Mausbach BT, Harvey PD, Goldman SR et al. Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2007;33:1364-72.
28. Mucci A, Rucci P, Rocca P et al. The Specific Level of Functioning Scale: construct validity, internal consistency and factor structure in a large Italian sample of people with schizophrenia living in the community. *Schizophr Res* 2014;159:144-50.
29. 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.
30. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;161:213-24.
31. Liu H, Han F, Yuan M et al. The nonparanormal SKEPTIC. *Proceedings of the 29th International Conference on Machine Learning, ICML 2012*;2:1415-22.
32. Costantini G, Epskamp S, Borsboom D et al. State of the art personality research: a tutorial on network analysis of personality data. *J Res Pers* 2015;54:13-29.
33. Foygel R, Drton M. Extended Bayesian information criteria for Gaussian graphical models. *Adv Neural Inf Process Syst* 2010;23:604-12.
34. Fruchterman TMJ, Reingold EM. Graph drawing by force-directed placement. *Soft Pract Exper* 1991;21:1129-64.
35. Epskamp S, Borsboom D, Fried EI. Estimating psychological networks and their accuracy: a tutorial paper. *Behav Res Methods* 2018;50:195-212.
36. van Borkulo C, Boschloo L, Kossakowski J et al. Comparing network structures on three aspects: a permutation test Working Paper, 2017.
37. Borsboom D, Robinaugh DJ, The Psychosystems Group et al. Robustness and replicability of psychopathology networks. *World Psychiatry* 2018;17:143-4.
38. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. The network approach to psychopathology: promise versus reality. *World Psychiatry* 2019;18:272-3.
39. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.

Doi: 10.1002/wps.20700

Сетевой метаанализ эффектов психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при лечении депрессии у взрослых

Pim Cuijpers¹, Hisashi Noma², Eirini Karyotaki¹, Christiaan H. Vinkers^{3,4}, Andrea Cipriani^{5,6}, Toshi A. Furukawa⁷

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Data Science, Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; ³Department of Psychiatry, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Anatomy and Neurosciences, Amsterdam UMC (location VUmc), Amsterdam, The Netherlands; ⁵Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; ⁶Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; ⁷Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

Перевод: Суслова Ж. В. (Москва)

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

Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Vinkers C H, Cipriani A, Furukawa T A. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19(1):92–107.

Резюме

Сетевой метаанализ относительных эффектов психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при лечении депрессии у взрослых не выполнялся, хотя это представляет собой очень важную клиническую проблему. Мы выполнили систематический поиск в библиографических базах данных для отбора рандомизированных исследований, в которых психотерапия и фармакотерапия при кратковременном или долгосрочном лечении депрессии сравнивались между собой, или комбинация психотерапии и фармакотерапии – с каждой из них в отдельности. Основным исходом считался отклик на лечение (улучшение на 50% при сопоставлении начальной и конечной точек лечения). Также принимались во внимание ремиссия и переносимость (определяемая как выбытие участников из исследования по любым причинам). В качестве возможных переменных-модераторов оценивались хроническая и терапевтически резистентная депрессия и исходная тяжесть депрессии. Данные были объединены для оценки относительного риска (relative risk – RR) с использованием модели случайных эффектов. Было охвачено 101 исследование с участием 11 910 пациентов. В большинстве исследований речь шла о депрессии от умеренной до тяжелой степени. В сетевом метаанализе комбинированное лечение продемонстрировало большую эффективность по сравнению с только психотерапией (RR=1,27; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 1,14–1,39) и только фармакотерапией (RR=1,25; 95% ДИ: 1,14–1,37) в достижении отклика в конце лечения. Не было выявлено значимых различий между только психотерапией и только фармакотерапией (RR=0,99; 95% ДИ: 0,92–1,08). Похожие результаты были получены для ремиссии. Комбинированное лечение (RR=1,23; 95% ДИ: 1,05–1,45) и только психотерапия (RR=1,17; 95% ДИ: 1,02–1,32) показали лучшую переносимость, чем фармакотерапия. Для хронической и терапевтически резистентной депрессии результаты оказались схожими. Комбинация психотерапии и фармакотерапии представляет наилучшим выбором для пациентов с депрессией умеренной степени тяжести. Необходимо больше исследований в отношении долгосрочных эффектов лечения (включая экономическую эффективность), воздействия отдельных фармакологических и нефармакологических подходов, а также эффектов в специфических популяциях пациентов.

Ключевые слова: депрессия, психотерапия, фармакотерапия, комбинированное лечение, когнитивно-поведенческая терапия, интерперсональная терапия, антидепрессанты, переносимость, хроническая депрессия, терапевтически резистентная депрессия, сетевой метаанализ.

Психические расстройства вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней с приходящимися на их долю 23% лет жизни, прожитых с нетрудоспособностью¹. С учетом 350 миллионов людей, затронутых им во всем мире, депрессивное расстройство является вторым ведущим фактором глобального бремени болезней². Высокие прямые и косвенные издержки, связанные с большим депрессивным расстройством, во многом обусловлены серьезной нехваткой лечения³. Имеется ряд эффективных вмешательств при депрессивном расстройстве, и ключевой задачей является наилучшее применение доступных на сегодняшний день действенных видов лечения⁴.

Достоверно установлена эффективность психотерапии и фармакологической терапии при лечении депрессии у взрослых. Психотерапия продемонстрировала лучший эффект по сравнению с контрольными условиями в многочисленных клинических исследованиях. Более того, различные виды психотерапии, например, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и интерперсональная терапия, дают сопоставимые результаты при депрессии⁵. Большое количество других исследований показало, что при лечении депрессии эффективны различные классы антидепрессантов⁶, в том числе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА) и некоторые другие.

Хотя абсолютная эффективность психотерапии и фармакотерапии хорошо подтверждена, данные об их относительных эффектах являются неоднозначными. Конвенциональные метаанализы исследований, посвященных непосредственному сравнению психотерапии и фармакотерапии, показали, что, как классы лечения, они имеют сопоставимые эффекты с отсутствующими или лишь минимальными различиями^{7,8}, хотя возможно некоторое влияние эффекта плацебо⁹, спонсорства¹⁰, а также, вероятно, превосходства одних лекарственных средств над другими⁶. В других попарных метаанализах было выявлено, что комбинация психотерапии и фармакотерапии может быть более эффективна, чем применение любого из этих методов по отдельности^{11,12}, хотя доказательные данные не являются окончательными^{13,14}. Более того, некоторые исследования показали, что две монотерапии обеспечивают дифференциальные эффекты на долгосрочную перспективу, при этом психотерапия сохраняет устойчивый эффект в отношении депрессии после прекращения фармакотерапии.

Ряд вопросов, касающихся дифференциальных эффектов комбинированного лечения, психотерапии и фармакотерапии, остаются нерешенными. В имеющихся метаанализах одновременно сравнивались лишь два вида вмешательства: психотерапия и фармакотерапия¹⁵, комбинирован-

ное лечение и психотерапия¹⁴ и комбинированное лечение и фармакотерапия^{11,12}. Для того чтобы лучше понять относительные эффекты этих видов лечения, необходимо сопоставить прямые и косвенные доказательные данные всех клинических исследований. Сетевые метаанализы позволяют объединить различные сравнения в одном анализе, а также использовать прямые и косвенные доказательства, тем самым давая возможность оптимальным образом задействовать все доступные данные. Следовательно, эти анализы позволяют более точно исследовать различия между видами лечения, обладают большей статистической мощностью для оценки переменных-модераторов исходов и могут предоставить консолидированные сравнения альтернативных видов лечения¹⁶.

Следующие важные вопросы до настоящего времени остаются без ответа. Большинство рандомизированных исследований в этой области могут быть подвержены методологическим систематическим ошибкам; отсутствуют данные по различным популяциям пациентов (например, легкая депрессия в сравнении с хронической или терапевтически резистентной депрессией); кроме того, переносимость видов лечения до настоящего времени углубленно не исследовалась.

Таким образом, мы выполнили сетевой метаанализ на базе рандомизированных исследований, в которых психотерапия и фармакотерапия при депрессии сравнивались между собой или комбинация психотерапии и фармакотерапии – с каждой из них в отдельности.

МЕТОДЫ

Идентификация и отбор исследований

Протокол для данного сетевого метаанализа был зарегистрирован на PROSPERO (CRD42018114961). Для идентификации исследований мы использовали базу данных рандомизированных исследований, посвященных эффектам психотерапии при депрессии, которая была сформирована в результате тщательного изучения литературы (с 1966 г. по 1 января 2018 г.)¹⁷. Был выполнен поиск по четырем крупным библиографическим базам данных (PubMed, PsycINFO, EMBASE и Кокрановская библиотека) с использованием комбинации предметного указателя и ключевых слов депрессии и психотерапии, отфильтрованный по рандомизированным контролируемым исследованиям. Все материалы и полноценные тексты просматривались двумя независимыми исследователями. Любые разногласия разрешались посредством обсуждения.

Мы включали исследования, в которых психотерапия и фармакологическое лечение при депрессии напрямую сравнивались друг с другом, а также исследования, в которых комбинация психотерапии и фармакологического лечения сравнивалась с каждым из них в отдельности. Если в этих исследованиях применялось таблетированное плацебо или комбинация психотерапии и приема таблетированного плацебо, то мы также включали исследования такого типа.

Мы определили психотерапию как «информированное и целенаправленное использование клинических методов и межличностных взаимодействий, основывающихся на общепринятых психологических принципах, с целью помочь людям в изменении их поведения, убеждений, эмоционального состояния и/или других характеристик их личности в желаемых для пациентов направлениях»¹⁸. Допускались любые типы психотерапии⁸ в любом формате (индивидуальная, групповая, очная, по телефону или самопомощь, в том числе с использованием Интернета), а также лечение любым типом пероральных антидепрессантов в терапевтических дозах.

Нами были включены только исследования с участием пациентов с острым депрессивным расстройством, опреде-

ленным в соответствии с современными ориентированными на практическое применение и валидизированными критериями. Сопутствующие психические или соматические расстройства не исключались. Мы не устанавливали максимальных либо минимальных порогов в отношении продолжительности лечения или периода последующего наблюдения⁷.

Если в исследовании содержалось две или более группы, подлежащие включению в один узел (например, когда в одном исследовании сравнивались два типа психотерапии с одним условием фармакотерапии), мы рассматривали их как отдельные сравнения и разделяли их необходимым образом, чтобы избежать двойного учета¹⁹. Мы также выполнили анализы чувствительности, в которых две сравниваемые группы объединялись в одну.

Риск систематической ошибки и извлечение данных

Два независимых исследователя измеряли риск систематической ошибки для отобранных исследований с использованием четырех критериев Кокрановского инструмента оценки риска²⁰. Разногласия разрешались посредством дискуссии. Исследования, посвященные фармакотерапии, также оценивались с точки зрения используемой терапевтической дозы⁶ и режима титрации (например, выхода на терапевтическую дозу в течение 3 недель). Фармакотерапия считалась адекватной, если были соблюдены оба критерия. Психотерапия оценивалась с позиции использования руководства по лечению, осуществления ее терапевтами, прошедшими специальную подготовку, и проверки на соответствие протоколу лечения^{21,22}.

Нами также были закодированы характеристики участников (тип депрессивного расстройства, метод набора, целевая группа); тип психотерапии и количество сеансов лечения; тип лекарственного средства; было ли включено условие плацебо в исследование (так как в этом случае пациенты ослеплялись в отношении приема лекарственного средства или плацебо)⁹; время между тестированием «до» и «после» (в неделях); а также страна, где проводилось исследование.

Оценка исходов

Ответ на лечение, определяемый как сокращение депрессивной симптоматики на 50% в соответствии со стандартизированной шкалой оценок, был определен в качестве первичного исхода. Если не было указано иное, то уровень ответа рассчитывался нами с помощью валидизированного метода²³. Моментом оценки первичного исхода было окончание терапии. Мы также измеряли уровни респонса при последующем наблюдении до 6 месяцев, между 6 и 12 месяцами и в течение более чем 12 месяцев.

Уровень ремиссии определялся как число пациентов с показателями депрессивной симптоматики ниже специфического порогового значения валидизированной шкалы оценок. Также мы подсчитывали стандартизованную разность средних (standardized mean difference – SMD) между парами условий, выражающую размер эффекта вмешательства в каждом из исследований относительно вариабельности, наблюдаемой в данном исследовании. Переносимость форматов лечения определялась на основании выбытия участников из исследования по любым причинам в ходе лечения острой фазы расстройства.

Метаанализ

Мы выполнили попарный метаанализ для всех сравнений с использованием объединенной модели случайных эффек-

Таблица 1. Характеристика включенных исследований						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Ahmadpanah et al. ³³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	---	СИОЗС	Да	++++
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Управление стрессом	---	СИОЗС	Да	++++
Altamura et al. ³⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+-	СИОЗС	Да	+--+
Appleby et al. ³⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	СВТ	-+-	СИОЗС	Нет	+--+
Ashouri et al. ³⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	---	Другая	Нет	--c/o-
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	---	Другая	Нет	--c/o-
Barber et al. ³⁷	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	DYN	+-	Другая	Да	+--+
Barrett et al. ³⁸	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	+-	СИОЗС	Да	+--+
Beck et al. ³⁹	Комбинированное лечение vs психотерапия	СВТ	+-	ТЦА	Да	----
Bedi et al. ⁴⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	Не указана	-+-	Другая	Нет	-+c/o-
Bellack et al. ⁴¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	Социальные навыки	+-	ТЦА	Да	--+-
Bellino et al. ⁴²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ИРТ	+-	СИОЗС	Да	--+-
Blackburn et al. ⁴³	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	---	ТЦА	Да	----
Blackburn & Moore ⁴⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	-+-	Другая	Нет	--+-
Bloch et al. ⁴⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	DYN	-++	СИОЗС	Да	++++
Blom et al. ⁴⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	ИРТ	+++	Другая	Да	--++
Browne et al. ⁴⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+++	СИОЗС	Да	+++-
Burnand et al. ⁴⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DYN	-++	Другая	Да	--+-
Chibanda et al. ⁴⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	PST	+++	ТЦА	Нет	+ -c/o -
Corruble et al. ⁵⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Социальные ритмы	+++	Другая	Нет	+++ -
Covi & Lipman ⁵¹	Комбинированное лечение vs психотерапия	СВТ	+++	ТЦА	Да	--c/o-
David et al. ⁵²	Психотерапия vs фармакотерапия	СТ	+++	СИОЗС	Да	--++
	Психотерапия vs фармакотерапия	REBT	+++	СИОЗС	Да	--++
De Jonghe et al. ⁵³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--++
De Jonghe et al. ⁵⁴	Комбинированное лечение vs психотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--+-
de Mello et al. ⁵⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ИРТ	+-	Другая	Да	--+-
Dekker et al. ⁵⁶	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	+++	Другая	Нет	--+-
Denton et al. ⁵⁷	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	EFT	+++	Другая	Нет	++++
DeRubeis et al. ⁵⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	СИОЗС	Да	--++
Dimidjian et al. ⁵⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	ВАТ	+++	СИОЗС	Да	+--+
	Психотерапия vs фармакотерапия	СВТ	+++	СИОЗС	Да	+--+
Dozois et al. ⁶⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	СВТ	+++	Другая	Нет	-+--

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Dunlop et al. ⁶¹	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ – –	СИОЗС	Да	– + + –
Dunlop et al. ⁶²	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + +	Другая	Да	+ + + +
	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Dunn ⁶³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	– – –	Другая	Нет	– – с/о –
Dunner et al. ⁶⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + +	СИОЗС	Да	– – + –
Eisendrath et al. ⁶⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	МВСТ	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Elkin et al. ⁶⁶	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	CBT	+ + +	ТЦА	Да	+ + + +
	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	ИРТ	+ + +	ТЦА	Да	+ + + +
Faramarzi et al. ⁶⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ – –	СИОЗС	Да	– – с/о –
Finkenzeller et al. ⁶⁸	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+ – –	СИОЗС	Да	+ – + +
Frank et al. ⁶⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	ИРТ	+ + +	СИОЗС	Да	– – + +
Gater et al. ⁷⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	Социальная групповая	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Gaudio et al. ⁷¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	АВТ	+ + +	Другая	Нет	– – + +
Hautzinger et al. ⁷²	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	– – –	ТЦА	Да	– – + +
Hegerl et al. ⁷³	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	CBT	+ – +	СИОЗС	Да	+ + + +
Hellerstein et al. ⁷⁴	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Когнитивно-интерперсональная	+ + +	СИОЗС	Да	– – – +
Hollon et al. ⁷⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + +	ТЦА	Да	– – + +
Hollon et al. ⁷⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Hsiao et al. ⁷⁷	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	BMS	+ + –	Другая	Нет	+ – с/о +
Husain et al. ⁷⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ – –	Другая	Нет	+ + + +
Jarrett et al. ⁷⁹	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	CBT	+ + +	Другая	Да	– + + +
Keller et al. ⁸⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBASP	+ + +	Другая	Да	+ + + +
Kennedy et al. ⁸¹	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + +	Другая	Да	– – – –
Lam et al. ⁸²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Lesperance et al. ⁸³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	ИРТ	+ + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Lynch et al. ⁸⁴	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DBT	– + +	Другая	Нет	– – – –
Macaskill & Macaskill ⁸⁵	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ – –	ТЦА	Да	– – – –
Maina et al. ⁸⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	DYN	– + +	СИОЗС	Да	+ + + +
Maldonado López ⁸⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	– – –	Другая	Нет	– – + –
	Психотерапия vs фармакотерапия	ВАТ	– – –	Другая	Нет	– – + –
Maldonado López ⁸⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	– – –	Другая	Нет	– – + –
	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	ВАТ	– – –	Другая	Нет	– – + –

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Markowitz et al. ⁸⁹	Комбинированное лечение vs психотерапия	SUP	+++	ТЦА	Да	++++
Markowitz et al. ⁹⁰	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	IPT	+++	СИОЗС	Да	++++
	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	+++	СИОЗС	Да	++++
Marshall et al. ⁹¹	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+++	Другая	Нет	----
	Психотерапия vs фармакотерапия	IPT	+++	Другая	Нет	----
Martin et al. ⁹²	Психотерапия vs фармакотерапия	IPT	++-	Другая	Да	---+
McKnight et al. ⁹³	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	++-	ТЦА	Нет	--c/o-
McLean & Hakstian ⁹⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+++	ТЦА	Да	--c/o-
	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	+++	ТЦА	Да	--c/o-
Menchetti et al. ⁹⁵	Психотерапия vs фармакотерапия	IPT	+--	СИОЗС	Нет	++-+
Milgrom et al. ⁹⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ - +	СИОЗС	Да	++c/o+
Miranda et al. ⁹⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+++	Другая	Нет	++++
Misri et al. ⁹⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	++-	СИОЗС	Нет	+ - + +
Mitchell et al. ⁹⁹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	PST	+ - +	Другая	Нет	++++
Mohr et al. ¹⁰⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ - +	СИОЗС	Да	---+
	Психотерапия vs фармакотерапия	SEG	+ - +	СИОЗС	Да	---+
Moradveisi et al. ¹⁰¹	Психотерапия vs фармакотерапия	BAT	+++	СИОЗС	Да	++++
Murphy et al. ¹⁰²	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	CBT	+++	ТЦА	Да	++-+
Murphy et al. ¹⁰³	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+++	ТЦА	Да	+ ---
Mynors-Wallis et al. ¹⁰⁴	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	++-	ТЦА	Да	- + + -
Mynors-Wallis et al. ¹⁰⁵	Психотерапия vs фармакотерапия	PST	+ - +	СИОЗС	Да	++++
	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	PST	+ - +	СИОЗС	Да	++++
Naeem et al. ¹⁰⁶	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+++	СИОЗС	Да	++c/o+
Parker et al. ¹⁰⁷	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	++-	Другая	Да	+++ -
Petrak et al. ¹⁰⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	++-	СИОЗС	Да	++++
Quilty et al. ¹⁰⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+++	Другая	Нет	---+
Ravindran et al. ¹¹⁰	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	CBT	++-	СИОЗС	Да	+++ -
Reynolds et al. ¹¹¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	IPT	+++	ТЦА	Да	--++
Rodriguez Vega et al. ¹¹²	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	Нарративная	+++	СИОЗС	Да	++c/o+
Roth et al. ¹¹³	Комбинированное лечение vs психотерапия	Самоконтроль	+++	ТЦА	Да	----
Rush et al. ¹¹⁴	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ - +	ТЦА	Да	--++
Rush & Watkins ¹¹⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия	CBT	+ - +	Другая	Нет	--c/o+

Таблица 1. Характеристика включенных исследований (Продолжение)						
Исследование	Условия	Психотерапия	Качество терапии	Фармакотерапия	Адекватность терапии	Риск систематической ошибки
Salminen et al. ¹¹⁶	Психотерапия vs фармакотерапия	DYN	– + –	СИОЗС	Да	– – – +
Schiffer & Wineman ¹¹⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	Три типа	– – –	ТЦА	Да	– – – –
Schramm et al. ¹¹⁸	Психотерапия vs фармакотерапия	CBASP	+ + +	СИОЗС	Да	+ – + +
Schulberg et al. ¹¹⁹	Психотерапия vs фармакотерапия	IPT	+ + +	ТЦА	Да	– – + +
Scott & Freeman ¹²⁰	Психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ + –	ТЦА	Да	– + + –
	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	– – –	ТЦА	Да	– + + –
Shamsaei et al. ¹²¹	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	– – –	СИОЗС	Да	+ – c/o –
Sharp et al. ¹²²	Психотерапия vs фармакотерапия	SUP	– + +	Другая	Нет	+ + c/o +
Souza et al. ¹²³	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	IPT	+ + +	Другая	Нет	+ + + +
Stravynski et al. ¹²⁴	Комбинированное лечение vs психотерапия	CBT	– – –	ТЦА	Да	– – + –
Targ et al. ¹²⁵	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	PST	– – +	СИОЗС	Да	– – + –
Thompson et al. ¹²⁶	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	+ – –	ТЦА	Нет	– – – +
Weissman et al. ¹²⁷	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	IPT	+ – –	ТЦА	Да	– – + –
Wiles et al. ¹²⁸	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ – +	Другая	Нет	+ + c/o +
Wiles et al. ¹²⁹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия	CBT	+ + +	Другая	Нет	+ + c/o +
Williams et al. ¹³⁰	Психотерапия vs фармакотерапия vs плацебо	PST	+ + –	СИОЗС	Да	+ + + +
Wilson ¹³¹	Комбинированное лечение vs фармакотерапия vs плацебо vs психотерапия + плацебо	BAT	+ – –	ТЦА	Да	– – + –
Zisook et al. ¹³²	Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	SUP	– – –	СИОЗС	Да	– – + +
Zu et al. ¹³³	Комбинированное лечение vs психотерапия vs фармакотерапия	CBT	– + +	СИОЗС	Да	+ – + –
Риск систематической ошибки: + означает низкий риск, – означает высокий или неясный риск, «с/о» означает, что был использован только инструмент самооценки. ABT – основанная на принятии поведенческая терапия (acceptance-based behavior therapy), BAT – терапия активации поведения (behavioral activation therapy), BMS – терапия тела, разума и духа (body-mind-spirit therapy), CBASP – когнитивно-поведенческая аналитическая система психотерапии (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy), CBT – когнитивно-поведенческая терапия (cognitive behavior therapy), CT – когнитивная терапия (cognitive therapy), DBT – диалектико-поведенческая терапия (dialectical behavior therapy), DYN – психодинамическая терапия (psychodynamic therapy), EFT – эмоционально-фокусированная терапия (emotion-focused therapy), IPT – интерперсональная психотерапия (interpersonal psychotherapy), MBCT – основанная на осознанности когнитивная терапия (mindfulness-based cognitive therapy), PST – терапия, ориентированная на решение проблем (problem-solving therapy), REBT – рационально-эмотивная поведенческая терапия (rational-emotive behavior therapy), SEG – поддерживающая экспрессивная групповая психотерапия (supportive-expressive group psychotherapy), SUP – поддерживающая терапия (supportive therapy), СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклический антидепрессант.						

тов. Для количественного определения неоднородности мы подсчитали индекс² с построением 95% доверительных интервалов (ДИ), используя подход, основанный на нецентральном χ^2 -распределении, в модуле heterogi для Stata²⁴. Нами были проверены эффекты небольших исследований, в том числе риски предвзятости при публикации, при помощи теста Эггера²⁵.

Сравнительная эффективность оценивалась с применением методологии сетевого метаанализа. Прежде всего мы построили геометрию сети доказательств, используя графики сети для основного исхода²⁶. Далее мы провели контр-растный анализ для оценки сравнительной эффективности

и переносимости²⁷. Принимая во внимание ожидаемую клиническую и методологическую неоднородность эффектов лечения в исследованиях, мы применили многомерные модели случайных эффектов²⁸. Относительные риски (relative risks – RR) и стандартизованные разности средних (SMD) сообщались с их 95% доверительными интервалами. Ранжирование видов вмешательств было рассчитано посредством определения «поверхности под кумулятивной кривой» (SUCRA) на базе многомерных моделей случайных эффектов²⁶. Согласованность сети проверялась нами при помощи тестов на локальную и глобальную несогласованность^{29,30}.

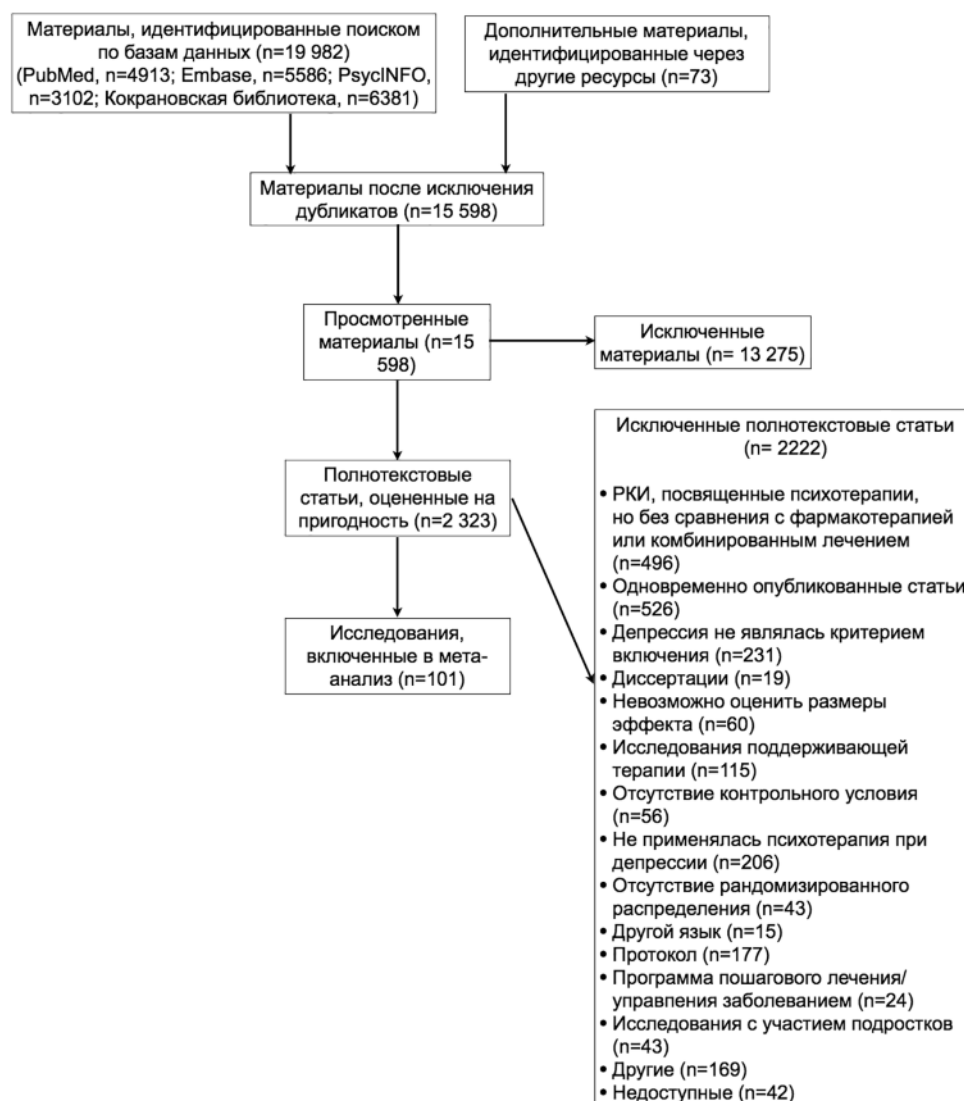


Рисунок 1. Блок-схема процесса отбора исследований. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Последующий анализ

Мы выполнили отдельные попарные и сетевые метаанализы для исследований, посвященных хронической или терапевтически резистентной депрессии. Также мы отобрали исследования, в которых исходный уровень тяжести депрессии определялся на основании оценочной шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D)³¹, и с помощью метарегрессионного анализа рассмотрели, была ли исходная тяжесть расстройства ассоциирована с исходом. Затем мы провели отдельные попарные и сетевые метаанализы для легкой, умеренной и тяжелой депрессий согласно исходному уровню у выборки, опираясь на пороговые значения, предложенные Zimmerman и соавторами³². В дополнение к этому мы выполнили многомерный метарегрессионный анализ для выявления возможных источников неоднородности.

Мы выполнили серию анализов чувствительности для исследований: с оптимальной фармакотерапией; исследования, в которых психотерапия соответствовала всем перечисленным выше критериям качества; с низким риском систематической ошибки; без использования плацебо. Также проводился анализ чувствительности, в ходе которого все пациенты, случайным образом распределенные в разные группы в рамках одного узла (например, при двух различных типах психотерапии) в одном и том же исследовании, объединялись воедино, так что оставалась только одна группа для каждого из условий.

Все анализы были выполнены в Stata/SE 14.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отобранные исследования и их характеристики

После изучения 19 982 абстрактов (15 598 после исключения дубликатов) мы отобрали 2 323 полнотекстовые работы для дальнейшего рассмотрения. Блок-схема PRISMA, отображающая процесс отбора исследований, приведена на Рисунке 1. 101 исследование соответствовало критериям включения (общее число участников – 11 910: 2587 случайным образом распределенных в группу комбинированного лечения, 3625 – в группу психотерапии, 4769 – в группу фармакотерапии, 632 – в группу плацебо и 297 – в группу психотерапии+плацебо)^{33–133}.

Отдельные характеристики отобранных исследований приведены в Таблице 1. В 12 исследованиях два вида психотерапии изучались в качестве отдельных групп; одно из исследований включало в себя два вида фармакотерапии⁶²; еще в одном исследовании терапия была разделена на две группы в соответствии с двумя разными видами специалистов, оказывавших помощь (врачи общей практики или медсестры)¹⁰⁵. В общей сложности в исследованиях фигурировало 115 сравнений.

Сводные характеристики охваченных исследований представлены в Таблице 2. Вкратце, в 47 исследованиях участвовали пациенты из выборки исключительно на клинической базе, 75 – фокусировались на взрослых, не про-

Таблица 2. Описание включенных исследований и распределение возможных модификаторов эффекта									
		Все исследования		Комбинированное лечение vs психотерапия		Комбинированное лечение vs фармакотерапия		Психотерапия vs фармакотерапия	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Пациенты									
Набор	Общее население	35	34,7	9	40,9	14	29,2	21	36,8
	Клиника	47	46,5	11	50,0	28	58,3	26	45,6
	Другой	19	18,8	2	9,1	6	12,5	10	17,5
Целевая группа	Взрослые	75	74,3	17	77,3	33	68,8	46	80,7
	Особая группа	26	25,7	5	22,7	15	31,3	11	19,3
Хроническая или терапевтически резистентная депрессия	13	12,9	3	13,6	11	22,9	5	8,8	
Психотерапия									
Тип	КПТ	48	47,5	12	54,5	21	43,8	31	54,4
	Другая	52	52,5	10	45,5	27	56,3	26	45,6
Формат	Индивидуальный	81	80,2	15	68,2	38	79,2	47	82,5
Групповой/смешанный	20	19,8	7	31,8	10	20,8	10	17,5	
Оптимальная		45	44,6	11	50,0	22	45,8	26	45,6
Фармакотерапия									
Тип	СИОЗС	38	37,6	6	27,3	17	35,4	24	42,1
	ТЦА	26	25,7	11	50,0	11	22,9	15	26,3
	Другая	37	36,6	5	22,7	20	41,7	18	31,6
Оптимальная		67	66,3	18	81,8	28	58,3	43	75,4
Общие характеристики исследований									
Страна	США	53	52,5	14	63,6	23	47,9	29	50,9
	Европа	32	31,7	5	22,7	15	31,3	20	35,1
	Другая	16	15,8	3	13,6	10	20,8	8	14,0
Низкий риск систематической ошибки	28	27,7	5	22,7	17	35,4	13	22,8	

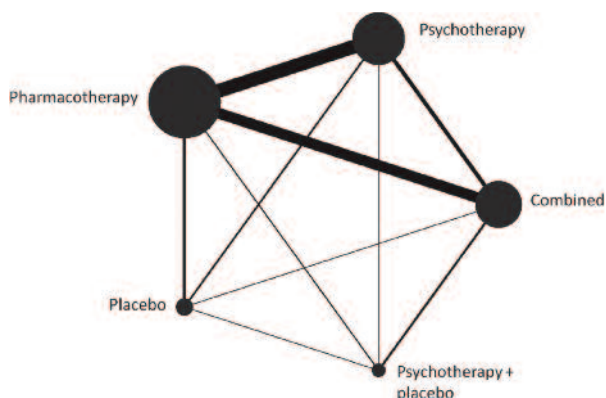


Рисунок 2. График сети откликов для психотерапии, фармакотерапии, комбинации психотерапии и фармакотерапии, комбинации психотерапии и плацебо и только плацебо при депрессии. Размеры узлов и линий соответствуют числу участников и сравнений.

ходивших специальный отбор. 13 исследований были нацелены на пациентов с хронической или терапевтически резистентной депрессией. Наиболее широко применяемым видом психотерапии была когнитивно-поведенческая терапия (КПТ – 48 исследований); в 81 исследовании, посвященном психотерапии, использовался индивидуальный формат терапии; 45 исследований соответствовали всем критериям качества. Наиболее часто используемыми препаратами были СИОЗС; фармакотерапия была расценена как адекватная в 67 исследованиях. Время между тестированием «до» и «после» варьировалось в диапазоне от 4 до

36 недель, для большинства (78%) сравнений диапазон составлял от 8 до 16 недель. В 36 исследованиях из 51, где средний исходный уровень тяжести определялся на основании HAM-D, депрессия была умеренной степени тяжести.

Риск систематической ошибки для большинства исследований был определен как от среднего к высокому. 48 исследований сообщали об адекватной генерации случайной последовательности; 40 – о распределении участников в группы независимой (третьей) стороной; 81 – об использовании слепого метода в отношении лиц, оценивающих исходы, или об использовании лишь собственных отчетов по исходам. Анализ в зависимости от назначенного лечения был выполнен в 58 исследованиях. 23 исследования соответствовали всем четырем критериям качества (28 с учетом тех, в которых использование собственных отчетов показало низкий риск систематической ошибки), 19 – трем критериям, еще 19 – двум, а остальные 40 – одному или никаким из критериев.

Метаанализ

В Таблице 3 приведены основные результаты попарного метаанализа по уровням отклика. Комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем только психотерапия (RR=1,25, 95% ДИ: 1,09–1,43) и только фармакотерапия (RR=1,27, 95% ДИ: 1,12–1,43). Различия между только психотерапией и только фармакотерапией были незначимыми (RR=0,98, 95% ДИ: 0,91–1,06). Неоднородность среди большинства сравнений была от низкой до умеренной. Для сравнений более чем по 10 исследованиями только лишь неоднородность при сравнении комбинированного лечения

с фармакотерапией была выше 50%. Тест Эггера показал значимость только для сравнения комбинированного лечения с фармакотерапией ($p=0,02$) и комбинированного лечения с психотерапией+плацебо ($p=0,02$).

Сеть для уровня отклика графически представлена на Рисунке 2. Основные результаты сетевого метаанализа приведены в Таблице 3. Комбинированное лечение продемонстрировало превосходство над только психотерапией либо над только фармакотерапией в отношении отклика ($RR=1,27$, 95% ДИ: 1,14–1,39 и $RR=1,25$, 95% ДИ: 1,14–1,37 соответственно), уровня ремиссии ($RR=1,22$, 95% ДИ: 1,08–1,39 и $RR=1,23$, 95% ДИ: 1,09–1,39) и SMD (0,30, 95% ДИ: 0,14–0,45 и 0,33, 95% ДИ: 0,20–0,47). Не было обнаружено значимых различий между только психотерапией и только фармакотерапией по отклику ($RR=0,99$, 95% ДИ: 0,92–1,08), уровню ремиссии ($RR=1,01$, 95% ДИ: 0,93–1,10) и SMD (SMD=0,04, 95% ДИ: –0,09–0,16). Переносимость лечения была значимо лучше для комбинированного лечения по сравнению с фармакотерапией ($RR=1,23$, 95% ДИ: 1,05–1,45), а также для психотерапии по сравнению с фармакотерапией ($RR=1,17$, 95% ДИ: 1,02–1,32).

В сравнительно небольшом количестве соответствующих исследований, включенных в сетевой метаанализ, уровень отклика был значимо выше для комбинированного лечения в сравнении с психотерапией+приемом таблетированного плацебо ($RR=1,30$, 95% ДИ: 1,06–1,59) и для комбинированного лечения в сравнении с таблетированным плацебо ($RR=1,47$, 95% ДИ: 1,20–1,75). Уровень ремиссии был значимо выше для комбинированного лечения по сравнению с таблетированным плацебо ($RR=1,59$, 95% ДИ: 1,27–2,00). Комбинированное лечение также дало значимо более высокую SMD, чем таблетированное плацебо (0,43, 95% ДИ: 0,10–0,76).

Согласованность сети была проверена с использованием подхода петли. Ни один из факторов несогласованности не показал значимости, хотя это не может рассматриваться как доказательство отсутствия несогласованности ввиду низкой мощности в некоторых из петель, в особенности при наличии высокой неоднородности в попарных сравнениях. Модель для оценки взаимодействия результатов лечения не сообщила о глобальной несогласованности в сети ($\chi^2=10,51$, $df=10$, p -значение для нулевой гипотезы о согласованности в сети: 0,40).

В анализе SUCRA комбинированное лечение продемонстрировало явное преимущество в ранжировании по отклику (99,9), ремиссии (93,0) и SMD (95,6), а также переносимости (78,7). Психотерапия была ранжирована выше, чем фармакотерапия, в отношении ремиссии (45,0 против 40,8), SMD (43,5 против 29,1) и переносимости (63,2 против 17,4), при этом фармакотерапия показала более высокий ранг, чем психотерапия, в отношении отклика на лечение (54,2 против 49,6).

Последующий анализ

Результаты анализов чувствительности приведены в Таблице 4. Основные исходы оказались сопоставимы во всех анализах, с выявленным преимуществом комбинированного лечения над только психотерапией или только фармакотерапией и отсутствием значимых различий между психотерапией и фармакотерапией.

Мы выполнили отдельные попарные и сетевые метаанализы с ограничением по исследованиям, посвященным хронической или терапевтически резистентной депрессии (только в отношении отклика на лечение), результаты которых представлены в Таблице 5. Хотя количество исследований было сравнительно небольшим, выводы сопоставимы с результатами основных анализов: комбинированное лечение превосходит по эффекту только психотерапию или только фарма-

котерапию ($RR=1,59$, 95% ДИ: 1,23–2,04 и $RR=1,39$, 95% ДИ: 1,15–1,67), а эффекты от психотерапии и фармакотерапии сопоставимы ($RR=0,87$, 95% ДИ: 0,68–1,10).

В метарегрессионном анализе с охватом исследований исходно тяжелой депрессии в соответствии с HAM-D, данная тяжесть не была ассоциирована с уровнем отклика на лечение при сравнении комбинированного лечения и психотерапии (коэффициент=–0,2, стандартная ошибка SE=0,02, $p=0,29$) или комбинированного лечения и фармакотерапии (коэффициент=–0,02, SE=0,2, $p=0,13$).

Мы также выполнили отдельные сетевые метаанализы для легкой, умеренной и тяжелой депрессии (Таблица 5). При тяжелой депрессии комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем только фармакотерапия ($RR=1,45$, 95% ДИ: 1,10–1,89), при этом имелось лишь два сравнения комбинированного лечения с только психотерапией. При умеренной депрессии комбинированное лечение было более эффективным, чем только психотерапия либо только фармакотерапия ($RR=1,19$, 95% ДИ: 1,05–1,37 и $RR=1,23$, 95% ДИ: 1,09–1,41), а значимых различий между психотерапией и фармакотерапией выявлено не было ($RR=1,03$, 95% ДИ: 0,94–1,14). К сожалению, исследований с участием пациентов с легкой депрессией было слишком мало.

В многомерном метарегрессионном анализе, проведенном для выявления возможных источников неоднородности, при отклике на лечение в качестве исхода и трех главных узлах (комбинированное лечение, психотерапия и фармакотерапия) лишь один показатель оказался значимым («другая» фармакотерапия в сравнении с СИОЗС: коэффициент=–0,55, SE=0,22, $p=0,01$).

Долговременные эффекты

Мы подсчитали уровни откликов для исследований с отчетами об исходах по итогам последующего наблюдения на протяжении от 6 до 12 месяцев. Попарные метаанализы указали на то, что комбинированное лечение было более эффективным, чем фармакотерапия, при последующем наблюдении в период от 6 до 12 месяцев ($RR=0,71$, 95% ДИ: 0,60–0,84). Два других сравнения не предоставили данных о значимых различиях. Тем не менее сетевой метаанализ показал, что комбинированное лечение оказалось более эффективным в сравнении не только с фармакотерапией ($RR=0,72$, 95% ДИ: 0,62–0,83), но и с психотерапией ($RR=0,84$, 95% ДИ: 0,71–0,99), а также что психотерапия была более эффективна, чем фармакотерапия ($RR=0,85$, 95% ДИ: 0,74–0,98).

Модель для оценки взаимодействия результатов лечения не выявила глобальной несогласованности в сети ($\chi^2=0,12$, $df=3$, p -значение для нулевой гипотезы о согласованности в сети: 0,99). В силу того, что время последующего наблюдения варьировалось между 6 и 12 месяцами, мы выполнили метарегрессионный анализ, чтобы выяснить, была ли ассоциирована с исходом продолжительность последующего наблюдения, однако указанной связи обнаружено не было (все значения $p>0,32$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном сетевом метаанализе мы оценили сравнительные данные из 101 рандомизированного исследования и выявили, что комбинированное лечение более эффективно при лечении депрессии у взрослых, чем только психотерапия или только фармакотерапия, а также что отсутствуют значимые различия между психотерапией и фармакотерапией.

Также нами было выявлено, что переносимость лечения, определяемая на основании выбытия участников из исследования по любым причинам, была выше при комбинированном лечении по сравнению с только фармакотерапией, и при

Таблица 3. Результаты попарных и сетевого метаанализов								
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ	
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ
Отклик								
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	1,25	1,09–1,43	44	0-66	0,36	1,27	1,14-1,39
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	46	1,27	1,12-1,43	58	39-69	0,02	1,25	1,14-1,37
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	10	1,19	0,95-1,52	39	0-69	0,02	1,30	1,06-1,59
Комбинированное лечение vs плацебо	4	1,15	0,73-1,79	60	0-84	0,39	1,47	1,20-1,75
Психотерапия vs фармакотерапия	59	0,98	0,91-1,06	41	16-57	0,38	0,99	0,92-1,08
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	0,88	0,60-1,30	16	NA	NA	1,03	0,84-1,27
Психотерапия vs плацебо	8	1,20	0,93-1,59	46	0-74	0,67	1,16	0,98-1,39
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	6	1,05	0,76-1,45	53	0-79	0,45	1,04	0,85-1,27
Фармакотерапия vs плацебо	12	1,25	1,09-1,45	0	0-50	0,68	1,18	0,99-1,39
Психотерапия + плацебо vs плацебо	4	1,00	0,76-1,30	0	0-68	0,29	0,88	0,69-1,12
Ремиссия								
Комбинированное лечение vs психотерапия	15	1,20	1,02-1,41	25	0-59	0,76	1,22	1,08-1,39
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	25	1,28	1,10-1,52	57	27-72	0,22	1,23	1,09-1,39
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	6	1,18	0,71-1,92	67	0-84	0,79	1,09	0,82-1,45
Комбинированное лечение vs плацебо	2	1,52	1,02-2,22	0	NA	NA	1,59	1,27-2,00
Психотерапия vs фармакотерапия	47	1,01	0,93-1,10	29	0-50	0,90	1,01	0,93-1,10
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	1	0,66	0,40-1,05	NA	NA	NA	0,89	0,67-1,19
Психотерапия vs плацебо	7	1,37	1,05-1,79	41	0-74	0,03	1,30	1,05-1,59
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	4	0,81	0,32-2,04	84	47-92	0,42	0,89	0,67-1,19
Фармакотерапия vs плацебо	9	1,33	1,10-1,64	22	0-64	0,04	1,28	1,05-1,59
Психотерапия + плацебо vs плацебо	2	1,25	0,76-2,04	0	NA	NA	0,69	0,49-0,96
Переносимость								
Комбинированное лечение vs психотерапия	18	1,08	0,92-1,28	0	0-44	0,99	1,06	0,89-1,26
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	41	1,29	1,13-1,47	0	0-33	0,74	1,23	1,05-1,45
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	9	0,96	0,59-1,58	18	0-62	0,50	0,98	0,66-1,46
Комбинированное лечение vs плацебо	4	1,35	0,56-3,27	24	0-75	0,12	1,25	0,94-1,66
Психотерапия vs фармакотерапия	58	1,16	1,02-1,31	28	0-48	0,04	1,17	1,02-1,32
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	0,54	0,13-2,36	36	NA	NA	0,93	0,62-1,38
Психотерапия vs плацебо	8	1,34	0,86-2,09	62	0-81	0,15	1,18	0,91-1,53
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	7	0,72	0,43-1,21	27	0-69	0,67	0,77	0,50-1,19
Фармакотерапия vs плацебо	12	0,98	0,72-1,33	40	0-68	0,38	1,02	0,79-1,30
Психотерапия + плацебо vs плацебо	4	1,06	0,57-1,95	0	0-68	0,31	0,79	0,51-1,21
Стандартизованная разность средних (SMD)	N	SMD	95% ДИ	I²	95% ДИ	Эггер	SMD	95% ДИ
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	0,15	–0,05-0,35	69	45-79	0,05	0,30	0,14-0,45
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	41	0,37	0,23-0,53	68	54-76	0,03	0,33	0,20-0,47
Комбинированное лечение vs психотерапия + плацебо	7	0,07	–0,20-0,34	12	0-63	0,61	0,16	–0,18-0,49
Комбинированное лечение vs плацебо	2	0,08	–0,40-0,55	0	NA	NA	0,43	0,10-0,76
Психотерапия vs фармакотерапия	50	0,00	–0,13-0,12	68	55-75	0,03	0,04	–0,09-0,16
Психотерапия vs психотерапия + плацебо	2	–0,19	–0,57-0,18	0	NA	NA	–0,14	–0,49-0,21
Психотерапия vs плацебо	4	0,19	–0,37-0,75	82	34-91	0,89	0,13	–0,19-0,45
Фармакотерапия vs психотерапия + плацебо	4	–0,24	–0,58-0,10	16	0-73	0,76	–0,18	–0,52-0,16
Фармакотерапия vs плацебо	6	0,19	–0,13-0,50	48	0-77	0,84	0,10	–0,22-0,41
Психотерапия + плацебо vs плацебо	2	–0,11	–0,59-0,38	0	NA	NA	–0,27	–0,71-0,16
RR – относительный риск, NA – данные недоступны. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.								

психотерапии – по сравнению с фармакотерапией. Переносимость лечения антидепрессантами может быть снижена из-за побочных эффектов или того, что многие пациенты предпочитают психотерапию фармакотерапии¹³⁴. Таким образом, комбинированное лечение может быть наилучшим вариантом для лечения депрессии как по эффективно-

сти, так и по переносимости, а только фармакотерапия может не являться оптимальной с точки зрения переносимости.

Большинство исследований было нацелено на генеральные совокупности пациентов с умеренной депрессией. Тем не менее, к этому факту нужно относиться с осторож-

Таблица 4. Результаты анализов чувствительности (все с откликом в качестве исхода)									
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ		
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ	χ ² (df), p
Оптимальная фармакотерапия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	15	1,27	1,08-1,49	53	0-73	0,38	1,20	1,08-1,35	1,20 (3), 0,75
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	25	1,16	1,02-1,33	52	15-68	0,91	1,19	1,06-1,33	
Психотерапия vs фармакотерапия	45	0,99	0,91-1,08	44	14-60	0,75	0,99	0,91-1,08	
Оптимальная психотерапия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	9	1,33	1,18-1,52	14	0-60	0,42	1,25	1,08-1,47	0,47 (3), 0,93
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	19	1,27	1,06-1,49	72	53-81	0,33	1,27	1,10-1,45	
Психотерапия vs фармакотерапия	30	1,00	0,90-1,11	49	15-66	0,44	1,00	0,89-1,12	
Низкий риск систематической ошибки (самоотчет оценен как низкий риск)									
Комбинированное лечение vs психотерапия	6	1,33	0,98-1,79	49	0-78	0,24	1,45	1,16-1,82	1,06 (3), 0,79
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	17	1,32	1,02-1,67	70	45-80	0,88	1,27	1,05-1,54	
Психотерапия vs фармакотерапия	16	0,87	0,76-0,99	41	0-66	0,08	0,87	0,74-1,03	
Низкий риск систематической ошибки (самоотчет оценен как высокий риск)									
Комбинированное лечение vs психотерапия	5	1,52	1,32-1,75	0	0-64	0,59	1,43	1,15-1,79	0,02 (3), 1,00
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	13	1,27	0,96-1,67	70	39-81	0,87	1,23	1,02-1,49	
Психотерапия vs фармакотерапия	14	0,88	0,79-1,00	30	0-62	0,04	0,86	0,74-1,01	
Исключены плацебо-контролируемые исследования									
Комбинированное лечение vs психотерапия	16	1,28	1,10-1,49	50	0-70	0,56	1,32	1,18-1,47	0,66 (3), 0,88
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	39	1,30	1,15-1,47	58	37-70	0,02	1,27	1,15-1,41	
Психотерапия vs фармакотерапия	48	0,94	0,87-1,03	40	10-57	0,68	0,96	0,88-1,05	
Один размер эффекта на исследование									
Комбинированное лечение vs психотерапия	19	1,25	1,09-1,43	46	0-67	0,40	1,25	1,12-1,39	0,27 (3), 0,97
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	43	1,27	1,12-1,43	61	43-71	0,02	1,25	1,14-1,37	
Психотерапия vs фармакотерапия	50	0,99	0,90-1,08	50	26-63	0,45	1,00	0,92-1,09	
RR – относительный риск. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.									

ностью. Мы опирались на средние показатели уровня депрессии для каждого исследования, при этом имея в виду, что степень тяжести депрессии в каждом из них все же может варьироваться от легкой до тяжелой. В относительно небольшом числе исследований, посвященных тяжелой депрессии, мы также обнаружили, что комбинированное лечение было более эффективным, чем фармакотерапия. К сожалению, сравнение комбинированного лечения и только психотерапии применительно к пациентам с тяжелой депрессией проводилось лишь в двух исследованиях, так что мы не можем с уверенностью утверждать, что комбинированное лечение является предпочтительным для этих пациентов. Метаанализы индивидуальных данных пациентов позволяют предположить, что исходная тяжесть депрессии не снижает эффективности КПП в сравнении с лечением антидепрессантами¹³⁵ или КПП в сравнении с приемом таблетированного плацебо¹³⁶. Это поддерживает идею о том, что комбинированное лечение следует рассматривать как средство первого выбора для умеренной и, возможно, тяжелой депрессии. К сожалению, исследований с участием пациентов с депрессивными расстройствами легкой степени тяжести было слишком мало, чтобы можно было сказать что-то об относительных эффектах комбинированного лечения, психотерапии и фармакотерапии.

Имеются данные о том, что значительная доля пациентов с депрессией получает лечение психотропными препаратами без психотерапии^{137,138}. Результаты нашего метаанализа говорят о том, что, вероятно, это не является наилучшим вариантом с точки зрения качества помощи. Хотя эффекты от психотерапии и фармакотерапии сопоставимы, а для отдельных пациентов могут быть характерны различные клинические ситуации или особые предпочтения, в среднем психотерапия обладает лучшей переносимостью, чем толь-

ко фармакотерапия. Результаты, полученные в настоящей работе, однозначно указывают на то, что комбинированное лечение является наилучшей опцией при умеренной депрессии, а в стандартных условиях оказания помощи лучше всего будет рассмотреть психотерапию в качестве метода выбора, если пациенту предлагается только один вид лечения. Национальная служба здравоохранения Великобритании и другие системы здравоохранения во всем мире, в том числе в странах с низким и средним уровнем дохода¹³⁹, должны соответствующим образом перестроиться и инвестировать больше ресурсов в нефармакологические вмешательства при депрессии.

В условиях реального мира фармакотерапию и психотерапию обычно проводят разные специалисты и зачастую даже в разных клинических учреждениях, при этом лечение антидепрессантами часто назначается на уровне первичного звена, а психотерапия осуществляется на уровне специализированной помощи или за пределами лечебных учреждений. Более того, финансирование услуг различается во многих странах и имеет различную структуру для медикаментозной помощи и психотерапии. Это может усложнять использование комбинированного лечения. С этой точки зрения хорошие возможности для распространения комбинированного лечения дает объединенная помощь¹⁴⁰.

В большинстве исследований, охваченных данным метаанализом, психотерапия проводилась в индивидуальном формате. Лишь в ограниченном числе исследований изучалась групповая психотерапия и ни в одном – управляемая самопомощь или психотерапия с использованием Интернета. Из других исследований известно, что психотерапия может быть эффективна в нескольких различных форматах, включая групповой, телефонный, управляемую самопомощь и терапию через Интернет^{141,142}. Нет данных о

Таблица 5. Результаты анализов с фокусом на хронической / терапевтически резистентной и легкой/умеренной/тяжелой депрессии (все с откликом в качестве исхода)									
	Попарные метаанализы						Сетевой метаанализ		
	N	RR	95% ДИ	I ²	95% ДИ	Эггер	RR	95% ДИ	χ ² (df), p
Хроническая или терапевтически резистентная депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	3	1,45	1,16-1,79	55	0-86	1,00	1,59	1,23-2,04	2,47 (2), 0,29
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	10	1,41	1,12-1,75	73	41-84	0,37	1,39	1,15-1,67	
Психотерапия vs фармакотерапия	6	0,84	0,70-1,00	25	0-70	0,37	0,87	0,68-1,10	
Тяжелая депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	2	1,35	0,85-2,17	65	NA	NA	1,33	0,91-1,92	0,66 (3), 0,88
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	6	1,45	1,14-1,82	35	0-73	0,80	1,45	1,10-1,89	
Психотерапия vs фармакотерапия	4	1,18	0,70-1,96	54	0-83	0,33	1,09	0,72-1,64	
Умеренная депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	11	1,14	0,99-1,30	0	0-51	0,30	1,19	1,05-1,37	0,48(30), 0,92
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	18	1,28	1,10-1,47	34	0-62	0,03	1,23	1,09-1,41	
Психотерапия vs фармакотерапия	32	1,02	0,93-1,12	23	0-50	0,35	1,03	0,94-1,14	
Легкая депрессия									
Комбинированное лечение vs психотерапия	1	1,39	0,65-2,94	0	NA	NA	0,97	0,52-1,82	0,89(1), 0,35
Комбинированное лечение vs фармакотерапия	1	0,85	0,56-1,30	0	NA	NA	1,04	0,57-1,89	
Психотерапия vs фармакотерапия	5	1,14	0,77-1,69	52	0-81	0,79	1,08	0,75-1,54	
RR – относительный риск, NA – данные недоступны. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.									

том, что формат лечения может быть ассоциирован с различными эффектами от психотерапии, при условии, что профессионал оказывает хотя бы некоторую личную поддержку. Будет полезно в дальнейшем исследовать различные форматы терапии при комбинированном лечении, так как эти форматы требуют меньших ресурсов и часто более просты в применении, чем интенсивная личная терапия. Это потенциально может стимулировать использование комбинированного лечения в стандартных условиях оказания помощи.

Мы также выявили преимущество комбинированного лечения над только психотерапией и только фармакотерапией при хронической или терапевтически резистентной депрессии. Эту информацию необходимо воспринимать с осторожностью, так как мы объединили в одну группу все исследования, посвященные хронической и терапевтически резистентной депрессии, и могли упустить из вида специфические исходы для каждого из этих условий. Впрочем, данный вывод является полезным с клинической точки зрения и позволяет предположить, что комбинированному лечению также должно отдаваться предпочтение для этой сложной категории расстройств.

Следует упомянуть, что для охваченных нами исследований характерна некоторая вариативность с позиции качества осуществляемой фармакотерапии, психотерапии и/или качества дизайна и проведения исследований. Тем не менее, все анализы чувствительности, выполненные с ограничением по исследованиям с оптимальной фармакотерапией, психотерапией или с низким риском систематической ошибки, дали очень похожие результаты. Таким образом, мы полагаем, что наши выводы об относительной значимости трех видов лечения являются надежными.

К сожалению, долгосрочные эффекты от лечения пока остаются неустановленными. Мы подсчитали уровни откликов для исследований, сообщавших об исходах по итогам последующего наблюдения в течение 6 месяцев и дольше. Три исследования, в которых сообщались данные об исходах в течение более чем 12 месяцев, были исключены из анализа. Для оставшихся исследований была характерна неоднородность в том, что касалось продолжительности лечения: в большинстве исследований во время последующего наблюдения психотерапия не проводилась, в то время

как фармакотерапия продолжалась на протяжении всего периода последующего наблюдения в одних исследованиях и постепенно прекращалась в какой-либо момент времени в рамках этого периода – в других. Иные исследования были абсолютно натуралистичными. Мы нашли подтверждения тому, что в период от 6 до 12 месяцев с момента начала лечения комбинированное лечение более эффективно, чем только психотерапия или только фармакотерапия, и что психотерапия более эффективна, чем фармакотерапия. Впрочем, эти данные стоит рассматривать в качестве предварительных, так как между исследованиями отмечались существенные различия с точки зрения того, что происходило в период последующего наблюдения. Вывод о том, что в долгосрочной перспективе психотерапия может быть более эффективна, чем фармакотерапия, согласуется с данными предыдущего метааналитического исследования¹⁴³, и, кроме того, ранее было установлено, что комбинированное лечение может быть более эффективным, чем только фармакотерапия». Тем не менее к результатам анализа следует относиться с осторожностью. Очевидно, что крайне необходимо проведение дальнейших исследований долгосрочных эффектов лечения депрессии.

В очень немногих исследованиях эффекты от комбинированного лечения сравнивались с плацебо. Это вызывает сожаление, поскольку сравнение с плацебо позволило бы лучше оценить реальные эффекты комбинированного лечения. Предыдущее метааналитическое исследование позволило предположить, что эффекты от комбинированного лечения при депрессии и тревоге представляют собой совокупность эффектов от психотерапии и фармакотерапии. Эти данные являлись лишь предварительными из-за широких доверительных интервалов вокруг размеров эффекта. Впрочем, они говорят о том, что психотерапия и фармакотерапия могут иметь независимые друг от друга эффекты и могут применяться по отдельности. К сожалению, для настоящего метаанализа не удалось найти достаточное количество исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть это утверждение.

Также мы нашли лишь ограниченное число исследований, в которых комбинация психотерапии и фармакотерапии сравнивалась с комбинацией психотерапии и плацебо. Такое сравнение дает возможность оценить вклад медикаментоз-

ной терапии в эффекты от комбинированного лечения. Проведенный попарный метаанализ указывал на то, что медикаментозное лечение вносило свой вклад в эффекты от комбинированного лечения с небольшим размером эффекта». С другой стороны, сравнение психотерапии + плацебо с только психотерапией позволило бы оценить результативность психотерапии в дополнение к эффектам плацебо.

Настоящая работа имеет ряд сильных сторон, но также и некоторые ограничения. Количество исследований для отдельных подвыборок, например, для тяжелой или легкой депрессии, было слишком малым. Помимо этого, большинство исследований имели высокий риск систематической ошибки по крайней мере по одному пункту. Наконец, предыдущее исследование указывает на то, что могут существовать некоторые различия в эффективности и переносимости специфических видов лекарственных средств⁶. В нашем сетевом метаанализе мы объединили все антидепрессанты в один узел, так как не располагали должным количеством исследований по различным лекарственным средствам, чтобы иметь возможность достаточно подробно изучить этот вопрос.

В заключение можно сказать, что комбинированное лечение более эффективно, чем только психотерапия или только фармакотерапия, в отношении краткосрочного лечения умеренной депрессии, а между психотерапией и фармакотерапией нет значимых различий. Это также верно и для хронической и терапевтически резистентной депрессии и, вероятно, для тяжелой депрессии. Переносимость у комбинированного лечения и психотерапии значительно лучше, чем у фармакотерапии. Эти выводы свидетельствуют о том, что в руководствах следует рекомендовать комбинированное лечение в качестве средства первого выбора для лечения депрессии, а также, ввиду лучшей переносимости, можно рекомендовать психотерапию перед прохождением фармакотерапии, в зависимости от предпочтений пациентов.

Благодарности

Данное исследование было частично профинансировано Национальным институтом исследований в здравоохранении (National Institute for Health Research – NIHR) Оксфордского центра биомедицинских исследований в области здравоохранения, грант BRC-1215-20005 (выдан А. Сиприани). А. Сиприани также поддерживается Оксфордским центром клинических исследований когнитивного здоровья NIHR и Исследовательским научным сообществом NIHR (грант RP-2017-08-ST2-006). Мнения, выраженные в настоящей работе, принадлежат ее авторам и могут не совпадать с мнениями Национальной службы здравоохранения Великобритании, NIHR или Департамента здравоохранения Великобритании.

ЛИТЕРАТУРА

- Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry* 2017;16:90-9.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
- Docherty M, Shaw K, Goulding L et al. Evidence-based guideline implementation in low and middle income countries: lessons for mental health care. *Int J Ment Health Syst* 2017;11:8.
- Cipriani A, Tomlinson A. Providing the most appropriate care to our individual patients. *Evid Based Ment Health* 2019;22:1-2.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Who benefits from psychotherapies for adult depression? A meta-analytic update of the evidence. *Cogn Behav Ther* 2018;47:91-106.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
- Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
- Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Andersson G et al. The effects of blinding on the outcomes of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2015;30:685-93.
- Cristea IA, Gentili C, Pietrini P et al. Sponsorship bias in the comparative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:16-23.
- 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.
- Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD010558.
- Tolin DF. Can cognitive behavioral therapy for anxiety and depression be improved with pharmacotherapy? A meta-analysis. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:715-38.
- Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K et al. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *J Affect Disord* 2016;194:144-52.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
- Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A et al. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health* 2015;18:40-6.
- Cuijpers P, Karyotaki E. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. <https://osf.io/825c6/>.
- Campbell LF, Norcross JC, Vasequez MJ et al. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy* 2013;50:98-101.
- Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. www.handbook.cochrane.org.
- Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:7-18.
- Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E et al. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med* 2010;40:211-23.
- Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Psychopharmacology* 2005; 20:49-52.
- Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s449201.html>.
- Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629.
- Hutton B, Wolfe D, Moher D et al. Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. *Evid Based Ment Health* 2017;20:46-52.
- Salanti G, Higgins JP, Ades AE et al. Evaluation of networks of randomised trials. *Stat Meth Med Res* 2008;17:279-301.
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Meth* 2012;3:80-97.
- Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
- Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Meth* 2012;3:98-110.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Zimmerman M, Martinez JH, Young D et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord* 2013;150:384-8.

33. Ahmadpanah M, Nazaribadie M, Aghaei E et al. Influence of adjuvant detached mindfulness and stress management training compared to pharmacologic treatment in primiparae with postpartum depression. *J Health Psychol* 2016;21:1216-27.
34. Altamura M, Iuso S, Terrone G et al. Comparing interpersonal counseling and antidepressant treatment in primary care patients with anxious and nonanxious major depression disorder: a randomized control trial. *Clin Neuropsychiatr* 2017;14:257-62.
35. Appleby L, Warner R, Whitton A et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 1997;314:932-6.
36. Ashouri A, Atef-Vahid MK, Gharraee B et al. Effectiveness of meta-cognitive and cognitive-behavioral therapy in patients with major depressive disorder. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013;7:24-34.
37. Barber JP, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73:66-73.
38. Barrett JE, Williams JW Jr, Oxman TE et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized trial in patients aged 18 to 59 years. *J Fam Pract* 2001;50:405-12.
39. Beck AT, Hollon SD, Young JE et al. Treatment of depression with cognitive therapy and amitriptyline. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:142-8.
40. Bedi N, Chilvers C, Churchill R et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000;177:312-8.
41. Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch J. Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression. *Am J Psychiatry* 1981;138:1562-7.
42. Bellino S, Zizza M, Rinaldi C et al. Combined therapy of major depression with concomitant borderline personality disorder: comparison of interpersonal and cognitive psychotherapy. *Can J Psychiatry* 2007;52:718-25.
43. Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM. The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br J Psychiatry* 1981;139:181-9.
44. Blackburn IM, Moore RG. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 1997;171:328-34.
45. Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M et al. The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:235-41.
46. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial. *Sleep* 2015;38:267-77.
47. Browne G, Steiner M, Roberts J et al. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 2002;68:317-30.
48. Burnand Y, Andreoli A, Kolate E et al. Psychodynamic psychotherapy and clomipramine in the treatment of major depression. *Psychiatr Serv* 2002;53:585-90.
49. Chibanda D, Shetty AK, Tshimanga M et al. Group problem-solving therapy for postnatal depression among HIV-positive and HIV-negative mothers in Zimbabwe. *J Int Assoc Prov AIDS Care* 2014;13:335-41.
50. Corbule E, Swartz HA, Bottai T et al. Telephone-administered psychotherapy in combination with antidepressant medication for the acute treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord* 2016;190:6-11.
51. Covi L, Lipman RS. Cognitive behavioral group psychotherapy combined with imipramine in major depression. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:173-6.
52. David D, Szentagotai A, Lupu V et al. Rational emotive behavior therapy, cognitive therapy, and medication in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial, posttreatment outcomes, and six-month follow-up. *J Clin Psychol* 2008;64:728-46.
53. de Jonghe F, Kool S, van Aalst G et al. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001;64:217-29.
54. de Jonghe F, Hendricksen M, van Aalst G et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004;185:37-45.
55. de Mello MF, Myczkowski LM, Menezes PR. A randomized controlled trial comparing moclobemide and moclobemide plus interpersonal psychotherapy in the treatment of dysthymic disorder. *J Psychother Pract Res* 2001;10:117-23.
56. Dekker JJ, Koelen JA, Van HL et al. Speed of action: the relative efficacy of short psychodynamic supportive psychotherapy and pharmacotherapy in the first 8 weeks of a treatment algorithm for depression. *J Affect Disord* 2008;109:183-8.
57. Denton WH, Wittenborn AK, Golden RN. Augmenting antidepressant medication treatment of depressed women with emotionally focused therapy for couples: a randomized pilot study. *J Mar Fam Ther* 2012;38(Suppl.1):23-38.
58. 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.
59. 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.
60. Dozois DJA, Bieling PJ, Evraire LE et al. Changes in core beliefs (early maladaptive schemas) and self-representation in cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:217-34.
61. 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.
62. Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V et al. Effects of patient preferences on outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PREdict) study. *Am J Psychiatry* 2017;174:546-56.
63. Dunn RJ. Cognitive modification with depression-prone psychiatric patients. *Cogn Ther Res* 1979;3:307-17.
64. Dunner DL, Schmalting KB, Hendrickson H et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in the treatment of dysthymic disorder. *Depression* 1996;4:34-41.
65. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:99-110.
66. 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.
67. Faramarzi M, Alipor A, Esmaelzadeh S et al. Treatment of depression and anxiety in infertile women: cognitive behavioral therapy versus fluoxetine. *J Affect Disord* 2008;108:159-64.
68. Finkenzeller W, Zobel I, Rietz S et al. Interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy for post-stroke depression. Feasibility and effectiveness. *Nervenarzt* 2009;80:805-12.
69. Frank E, Cassano GB, Rucci P et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. *Psychol Med* 2011;41:151-62.
70. Gater R, Waheed W, Husain N et al. Social intervention for British Pakistani women with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;197:227-33.
71. Gaudiano BA, Busch AM, Wenzel SJ et al. Acceptance-based behavior therapy for depression with psychosis: results from a pilot feasibility randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract* 2015;21:320-33.
72. Hautzinger M, De Jong-Meyer R, Treiber R et al. Efficacy of cognitive behavior therapy, pharmacotherapy, and the combination of both in non-melancholic, unipolar depression. *Zeitschr Klin Psychol* 1996;25:130-45.
73. 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.
74. Hellerstein DJ, Little SA, Samstag LW et al. Adding group psychotherapy to medication treatment in dysthymia: a randomized prospective pilot study. *J Psychother Pract Res* 2001;10:93-103.
75. 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.
76. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1157-64.

77. Hsiao FH, Jow GM, Lai YM et al. The long-term effects of psychotherapy added to pharmacotherapy on morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depression. *Psychother Psychosom* 2011;80:166-72.
78. Husain N, Zulqernain F, Carter LA et al. Treatment of maternal depression in urban slums of Karachi, Pakistan: a randomized controlled trial (RCT) of an integrated maternal psychological and early child development intervention. *Asian J Psychiatry* 2017;29:63-70.
79. 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.
80. Keller MB, McCullough JP, Klein DN et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 2000;342:1462-70.
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.
82. Lam RW, Parikh SV, Ramasubb R et al. Effects of combined pharmacotherapy and psychotherapy for improving work functioning in major depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:358-65.
83. Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-79.
84. Lynch TR, Morse JQ, Mendelson T et al. Dialectical behavior therapy for depressed older adults: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:33-45.
85. Macaskill ND, Macaskill A. Rational-emotive therapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone in the treatment of high cognitive dysfunction depression. *Cogn Ther Res* 1996;20:575-92.
86. Maina G, Rosso G, Rigardetto S et al. No effect of adding brief dynamic therapy to pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder with concurrent major depression. *Psychother Psychosom* 2010;79:295-302.
87. Maldonado López A. Terapia de conducta y depresión: un análisis experimental de los modelos conductual y cognitivo. *Rev Psicolog Gen Aplic* 1982.
88. Maldonado López A. Un modelo de terapia cognitiva desde la perspectiva de la psicología del aprendizaje. *Anuar Psicolog* 1984;30:75-96.
89. Markowitz JC, Kocsis JH, Fishman B et al. Treatment of depressive symptoms in human immunodeficiency virus-positive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:452-7.
90. Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL et al. A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for «pure» dysthymic patients. *J Affect Disord* 2005;89:167-75.
91. Marshall MB, Zuroff DC, McBride C et al. Self-criticism predicts differential response to treatment for major depression. *J Clin Psychol* 2008;64:231-44.
92. Martin SD, Martin E, Rai SS et al. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:641-8.
93. McKnight DL, Nelson-Gray RO, Barnhill J. Dexamethasone suppression test and response to cognitive therapy and antidepressant medication. *Behav Ther* 1992;23:99-111.
94. McLean PD, Hakstian AR. Clinical depression: comparative efficacy of outpatient treatments. *J Consult Clin Psychol* 1979;47:818-36.
95. Menchetti M, Rucci P, Bortolotti B et al. Moderators of remission with interpersonal counselling or drug treatment in primary care patients with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:144-50.
96. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J et al. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:236-45.
97. 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.
98. Misri S, Reebye P, Corral M et al. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1236-41.
99. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ et al. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke* 2009;40:3073-8.
100. 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.
101. Moradveisi L, Huibers MJ, Renner F et al. Behavioural activation v. antidepressant medication for treating depression in Iran: randomised trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:204-11.
102. 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.
103. Murphy GE, Carney RM, Kneesevich MA et al. Cognitive behavior therapy, relaxation training, and tricyclic antidepressant medication in the treatment of depression. *Psychol Rep* 1995;77:403-20.
104. Mynors-Wallis L, Gath D, Lloyd-Thomas A et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ* 1995;310:441-5.
105. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000;320:26-30.
106. Naeem F, Waheed W, Gobbi M et al. Preliminary evaluation of culturally sensitive CBT for depression in Pakistan: findings from Developing Culturally-Sensitive CBT Project (DCCP). *Behav Cogn Psychot* 2011;39:165-73.
107. 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.
108. Petrak F, Herpertz S, Albus C et al. Cognitive behavioral therapy versus sertraline in patients with depression and poorly controlled diabetes: the Diabetes and Depression (DAD) study: a randomized controlled multicenter trial. *Diabetes Care* 2015;38:767-75.
109. Quilty LC, Dozois DJA, Lobo DSS et al. Cognitive structure and processing during cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy for depression. *Int J Cogn Ther* 2014;7:235-50.
110. Ravindran AV, Anisman H, Merali Z et al. Treatment of primary dysthymia with group cognitive therapy and pharmacotherapy: clinical symptoms and functional impairments. *Am J Psychiatry* 1999;156:1608-17.
111. Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999;156:202-8.
112. Rodríguez Vega B, Palao A, Torres G et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2011;20:943-52.
113. Roth D, Bielski R, Jones M. A comparison of self-control therapy and combined self-control therapy and antidepressant medication in the treatment of depression. *Behav Ther* 1982;13:133-44.
114. 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.
115. Rush AJ, Watkins JT. Group versus individual cognitive therapy: a pilot study. *Cogn Ther Res* 1981;5:95-103.
116. Salminen JK, Karlsson H, Hietala J et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and fluoxetine in major depressive disorder: a randomized comparative study. *Psychother Psychosom* 2008;77:351-7.
117. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990;147:1493-7.
118. Schramm E, Zobel I, Schoepf D et al. Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus escitalopram in chronic major depression. *Psychother Psychosom* 2015;84:227-40.
119. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:913-9.
120. Scott AI, Freeman CP. Edinburgh primary care depression study: treatment outcome, patient satisfaction, and cost after 16 weeks. *BMJ* 1992;304:883-7.

121. Shamsaei F, Rahimi A, Zarabian MK et al. Efficacy of pharmacotherapy and cognitive therapy, alone and in combination in major depressive disorder. *Hong Kong J Psychiatry* 2008;18:76-80.
122. Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A et al. A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health Technol Assess* 2010;14:1-153.
123. Souza L, Salum G, Mosqueiro B et al. Interpersonal psychotherapy as add-on for treatment-resistant depression: a pragmatic randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2016;193:373-80.
124. Stravynski A, Verreault R, Gaudette G et al. The treatment of depression with group behavioural-cognitive therapy and imipramine. *Can J Psychiatry* 1994;39:387-90.
125. Targ EF, Karasic DH, Diefenbach PN et al. Structured group therapy and fluoxetine to treat depression in HIV-positive persons. *Psychosomatics* 1994;35:132-7.
126. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D et al. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:225-40.
127. Weissman MM, Prusoff BA, Dimascio A et al. The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 1979;136:555-8.
128. Wiles NJ, Hollinghurst S, Mason V et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy in primary care based patients with treatment resistant depression: a pilot study. *Behav Cogn Psychother* 2008;36:21-33.
129. Wiles N, Thomas L, Abel A et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.
130. Williams JW, Barrett J, Oxman T et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: a randomized controlled trial in older adults. *JAMA* 2000;284:1519-26.
131. Wilson PH. Combined pharmacological and behavioural treatment of depression. *Behav Res Ther* 1982;20:173-84.
132. Zisook S, Peterkin J, Goggin KJ et al. Treatment of major depression in HIV-seropositive men. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *J Clin Psychiatry* 1998;59:217-24.
133. Zu S, Xiang Y-T, Liu J et al. A comparison of cognitive-behavioral therapy, antidepressants, their combination and standard treatment for Chinese patients with moderate-severe major depressive disorders. *J Affect Disord* 2014;152:262-7.
134. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD et al. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:595-602.
135. Weitz E, Kleiboer A, van Straten A et al. Individual patient data meta-analysis of combined treatments versus psychotherapy (with or without pill placebo), pharmacotherapy, or pill placebo for adult depression: a protocol. *BMJ Open* 2017;7:e013478.
136. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behaviour therapy: an individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry* 2017;210:190-6.
137. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1265-73.
138. Olfson M, Marcus SC. National trends in outpatient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
139. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Psychotherapies for depression in low- and middle-income countries: a meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:90-101.
140. Coventry PA, Hudson JL, Kontopantelis E et al. Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: a systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e108114.
141. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
142. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
143. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e002542.
144. Cuijpers P, van Straten A, Hollon SD et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:415-23.

DOI:10.1002/wps.20701

За рамками депрессии: расширение роли воспаления при психических расстройствах

Andrew H. Miller. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2020;19(1):108-109.

Тот факт, что воспаление играет важную роль в депрессии, привлек значительное внимание. Тем не менее все больше данных указывают на то, что влияние воспаления на мозг может иметь большее значение в нашей области, внося вклад в симптоматику различных психиатрических расстройств помимо депрессии.

Связь между воспалением и депрессией неоспорима¹. У пациентов с большим депрессивным расстройством выявляется достоверное повышение уровня иммунных молекул, которые, как правило, ассоциируются с хроническим воспалением, включая воспалительные цитокины – такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ)-1 бета и ИЛ-6 – и белки острой фазы, такие как С-реактивный белок (СРБ)².

Повышение уровня воспалительных процессов также обнаруживается в посмертных образцах мозга лиц, страдавших депрессией, включая активацию воспалительных сигнальных путей в паренхиме мозга, миграцию иммунных клеток в мозг и активацию микроглии².

Кроме того, введение воспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИФН)-альфа, или воспалительных стимулов, включая вакцинацию против брюшного тифа и эндотоксин, вызывает депрессивные симптомы. Маркеры воспаления, в том числе ИЛ-6 и СРБ, позволяют предсказывать развитие депрессивных расстройств². Наконец, было показано, что блокада воспалительных цитокинов уменьшает депрессивные симптомы, особенно у пациентов с расстройствами аутоиммунного и воспалительного генеза^{3,4}.

Несмотря на то, что эти данные представляют значительный аргумент в пользу наличия особой связи между воспалением и депрессией, повышенный уровень воспаления обнаруживается только в определенной подгруппе депрессивных пациентов, присутствуя у 25–50% из них, в зависимости от выборки^{4,5}. Факторы, способствующие усилению воспаления при депрессии, включают стресс, особенно стресс в раннем возрасте, метаболические факторы, такие как ожирение и метаболический синдром, медицинские заболевания и их лечение, а также терапевтическую резистентность^{2,6}. Так что в лучшем случае лица с депрессией, имеющие повышенный уровень воспаления, представляют собой подтип депрессивных пациентов.

Повышенный уровень воспаления также наблюдается при многих других психических расстройствах, включая биполярное расстройство, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и шизофрению^{2,7}. Таким образом, воспаление не является связанным напрямую с диагнозом. Действительно, при выраженном воспалении его воздействие на нейромедиаторы и нейронные сети способствует формированию специфических профилей симптомов, которые имеют отношение ко многим психическим расстройствам².

Влияние воспаления на мозг было подтверждено на огромном количестве данных^{1,2}. Воспалительные цитокины и их нисходящие сигнальные пути снижают доступность моноаминов, уменьшая синтез и высвобождение и увеличивая обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина. Путем воздействия на астроциты и микроглию воспалительные цитокины увеличивают высвобождение и уменьшают обратный захват глутамата, способствуя выбросу за пределы синапса избытка глутамата, который может связываться с extrasинаптическими глутаматными рецепторами, что может приводить к развитию эксайтотоксичности².

Воспалительные цитокины также активируют кинурениновый путь, что приводит к образованию нейроактивных метаболитов, в том числе кинурениновой и хинолиновой кислот, одновременно снижая продукцию факторов роста, таких как нейротрофический фактор головного мозга, способствуя нарушению нейрогенеза и в конечном счете синаптической пластичности^{1,2}.

Учитывая, что традиционные антидепрессанты действуют путем увеличения доступности моноаминов, не оказывают влияния на метаболизм глутамата и их эффективность частично зависит от нейрогенеза, неудивительно, что воспаление связано с терапевтической резистентностью и предсказывает ответ на альтернативные методы лечения, такие как кетамин и электросудорожную терапию.

Воздействие воспаления на нейромедиаторные системы в конечном счете влияет и на нейронные сети (neurocircuitry). Нейровизуализационные исследования показывают, что нейронные сети, регулирующие мотивацию и двигательную активность, а также возбуждение, тревожность и беспокойство, достоверно подвержены данному влиянию². Введение воспалительных стимулов – включая ИФН-альфа, вакцинацию против брюшного тифа и эндотоксин – снижает активность в областях мозга, связанных с вознаграждением, таких как вентральный стриатум и прилежащее ядро, этот эффект связан со снижением метаболизма дофамина, а также увеличением глутамата в базальных ганглиях и сопровождается снижением готовности прилагать усилия с целью получения вознаграждения, в то время как чувствительность к вознаграждению остается неизменной^{2,6}.

Особое значение для психиатрических пациентов имеет то, что эндогенное воспаление, отражаемое повышением СРБ, ассоциируется как со снижением мотивации (ключевой компонент ангедонии), так и с психомоторной заторможенностью в сочетании со снижением функциональной связи вентрального и дорсального стриатума с вентромедиальной префронтальной корой⁸. Некоторые менее известные данные указывают на то, что введение воспалительных стимулов также повышает чувствительность ключевых областей мозга, участвующих в оценке и реагировании на угрозу, включая дорсальную переднюю поясную кору, островок, гиппокамп и амигдалу⁷. Кроме того, эндогенное усиление воспаления, отражаемое СРБ, коррелирует со снижением функциональной связи между префронтальной корой и амигдалой, что связано с симптомами тревоги у психиатрических пациентов.

Следует отметить, что воздействие воспаления на эти специфические нейронные цепи может быть обусловлено эволюционными императивами, способствующими выживанию больных или раненых животных, путем сохранения энергетических ресурсов для иммунометаболических потребностей борьбы с инфекцией и заживления ран посредством ограничения поведения (снижение мотивации и двигательной активности), в то же время обеспечивая защиту таких уязвимых животных от будущих атак (возбуждение, тревожность и беспокойство)². В поддержку этой концепции появляется понимание взаимосвязи между иммунометаболизмом и когнитивными процессами, ответственными за процесс принятия решений и поведенческие приоритеты в контексте воспаления⁶.

Учет очевидной трансдиагностической значимости повышенного воспаления при психиатрических расстройствах создает интригующую возможность того, что широкую

применимость могут иметь методы лечения, нацеленные на воспаление и его последующее воздействие на мозг. Кроме того, учитывая, что пациенты с повышенным воспалением могут быть легко идентифицированы с помощью воспалительных биомаркеров, включая СРБ, мы однозначно готовы к определению симптомокомплексов, связанных с воспалением, таких как ангедония и, возможно, тревога, характерных для различных психиатрических расстройств. Такие стратегии представляют собой важный шаг на пути к индивидуализированной медицине в психиатрии.

Тем не менее, существуют ограничения. Если предполагается лечить расстройства так, как они определяются современной номенклатурой, методы лечения, нацеленные на воспаление и его воздействие на мозг, могут оказаться недостаточными. Например, недавнее исследование показало, что антицитокиновая терапия, направленная на блокирование воспаления, уменьшала ангедонию, но не отличалась от плацебо по влиянию на общие показатели депрессии⁹. Эти результаты показывают, что для наиболее полного использования современных знаний клинические испытания и клиническая практика должны учитывать как уровень воспаления, так и соответствующие профили симптомов, используя терапию поведенческих последствий воспаления, а не расстройства; будь то ангедония при ПТСР, симптомы амотивации при шизофрении или тревога при депрессии.

Хотя на первый взгляд этот подход может противоречить современной клинической практике, которая фокусируется на диагностических категориях, разрешению этих разногласий может способствовать признание того, что разные профили симптомов при любых диагнозах могут быть

обусловлены различными патофизиологическими процессами, такими как воспаление. Кроме того, это может быть стимулом для нашей области перейти от концепции «всех под одну гребенку» (one size fits all) к мультимодальному подходу, который учитывает многие факторы, способствующие развитию расстройств, которые мы лечим.

Andrew H. Miller

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

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Библиография

1. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. Nat Rev Neurosci 2008;9:46-56.
2. Miller AH, Raison CL. Nat Rev Immunol 2016;16:22-34.
3. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. Mol Psychiatry 2018;23:335-43.
4. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. JAMA Psychiatry 2013;70:31-41.
5. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al. Psychol Med 2019;49:1958-70.
6. Treadway MT, Cooper JA, Miller AH. Trends Cogn Sci 2019;23:435-48.
7. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF et al. Neuropsychopharmacology 2017;42:254-70.
8. Felger JC, Li Z, Haroon E et al. Mol Psychiatry 2016;21:1358-65.
9. Salvatore G, Nash A, Bley C et al. Presented at the Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Hollywood, December 2018.

DOI:10.1002/wps.20723

Воспаление влияет на социальное взаимодействие: последствия для психического здоровья

Naomi I. Eisenberger, Mona Moieni. Inflammation affects social experience: implications for mental health. World Psychiatry 2020;19(1):109-110.

Одним из прорывных открытий последних двух десятилетий можно назвать тот факт, что воспаление – первая линия защиты иммунной системы от чужеродных агентов – может играть определенную роль в негативных состояниях психического здоровья, таких как депрессия. Например, у лиц с депрессией обнаруживаются более высокие уровни циркулирующих провоспалительных маркеров, а экспериментальное усиление воспаления у здоровых людей может вызвать депрессивное настроение¹.

Одна из причин, по которой воспаление может вызывать депрессивные симптомы, заключается в том, что воспалительные процессы могут сигнализировать мозгу о необходимости начать «болезненное поведение», представляющее собой адаптивную реакцию на болезнь, которая включает такие симптомы, как потеря аппетита, усталость и социальное избегание, что имеет поразительное сходство с характерными чертами депрессии.

Но является ли вызванная воспалением депрессия просто функцией торможения, сопровождающей болезнь, или воспаление действительно играет особую и большую роль в психологических и социально-эмоциональных изменениях, которые часто сопровождают депрессию? Все больше доказательств демонстрируют, что воспаление играет роль не только в болезненном поведении, но и в усилении чувства социальной разобщенности и в изменении чувствительности к социальному окружению. Исследование того, как

воспаление влияет на переживание социального взаимодействия, может быть ключом к лучшему пониманию многих психических расстройств, включающих изменение социальной чувствительности.

Чтобы исследовать причинное влияние воспаления на социальный опыт, исследователи использовали парадигму воспалительного стимула, в которой участникам случайным образом назначалась инъекция эндотоксина, бактериального агента, вызывающего ограниченную по времени воспалительную реакцию, или инъекция плацебо.

В первом исследовании, посвященном изучению социально-эмоциональных последствий этого воспалительного стимула у людей, участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина, демонстрировали не только сниженное настроение, но и усиление чувства социальной разобщенности. Более того, усиленное чувство социальной разобщенности опосредовало связь между воспалением и сниженным настроением¹. Этот основной результат был воспроизведен в последующем исследовании с большей выборкой, где также обнаружилось, что вызванные воспалением чувства социальной разобщенности были усилены у лиц женского пола².

Эти результаты показывают, что воспаление является мощным организатором социальной активности. Но почему это так? Хотя может показаться удивительным, что активность иммунной системы может влиять на переживание социального взаимодействия, эта необычная связь может

обеспечивать преимущества для выживания. Пребывание в «болезненном» состоянии ставит организм в особо уязвимое положение, и, таким образом, изменение чувствительности к социальному окружению может быть направлено на обеспечение выживания в этой уязвимой ситуации. Таким образом, у людей, как и у других социальных видов, повышенное воспаление может приводить к: а) большей чувствительности к угрожающему социальному опыту для избегания угроз благополучию во время болезни, и б) большей чувствительности и расположенности к близким людям, которые могли бы оказать поддержку и заботу в это время³. В исследованиях подтверждаются оба этих гипотетических исхода.

В соответствии с идеей о том, что воспаление повышает чувствительность к негативному социальному опыту, участники, у которых наблюдалось большее усиление воспаления в ответ на эндотоксин, также демонстрировали большую нейронную активность, ассоциированную с болью, в ответ на социальное отвержение⁴. Аналогично, участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина (в сравнении с плацебо), демонстрировали большую нейронную активность, ассоциированную с болью и угрозой, в ответ на негативную социальную обратную связь⁵. Эта повышенная чувствительность к негативному опыту, по-видимому, специфична для социальной сферы: участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина, демонстрировали повышенную нейронную активность в ответ на угрожающие стимулы, которые были социальными по своей природе (например, гневные лица), но не на угрожающие стимулы, которые являлись несоциальными (например, змеи)⁶.

Воспаление также повышает чувствительность к позитивным социальным стимулам. Участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина, сообщили, что у них появилось большее желание быть со своими близкими, и при просмотре изображений своих близких у них обнаружилось повышение нейронной активности, связанной с вознаграждением⁷. Аналогично, участники, подвергшиеся воздействию эндотоксина, демонстрировали большую связанную с вознаграждением нейронную активность в ответ на получение положительной обратной связи от других⁵. Эти результаты подтверждают идею о том, что во время состояния болезни адаптивной может быть демонстрация более хорошего отношения и расположения к близким или другим дружественным лицам, которые могли бы оказать помощь и поддержку. Эта повышенная воспалением чувствительность к позитивным стимулам также, по-видимому, специфична для социальной сферы, поскольку воспаление обычно уменьшает связанные с вознаграждением нейронные реакции на позитивные стимулы, которые не являются социальными, такие как деньги⁸.

Интересно, что связь между повышенным воспалением и повышенной чувствительностью к социальным стимулам напоминает то, что наблюдается при одиночестве, еще одной часто возникающей проблеме психического здоровья. У одиноких людей отмечается повышенный уровень воспаления, усиленная чувствительность к негативному социальному опыту и, как и у участников, подвергшихся воздействию эндотоксина, большая связанная с вознаграждением нейронная активность в ответ на просмотр изображений близких людей⁹.

Таким образом, одиночество и состояние повышенного воспаления имеют один и тот же характерный паттерн повышенной чувствительности к социальному окружению. Основываясь на этих совпадениях, в настоящее время мы изучаем, возможно ли уменьшить переживания одиночества и соответствующую повышенную социальную чувствительность с помощью безрецептурных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

В целом эти результаты свидетельствуют в пользу более глубокого рассмотрения роли воспаления при психических расстройствах, которые включают измененную социальную чувствительность. Например, хотя не все формы депрессии носят воспалительный характер, возможно, что депрессию, связанную с воспалением, можно отличить от невоспалительной депрессии по характерному повышению нейронной активности, связанной с вознаграждением, в ответ на близких людей. Разграничение между этими формами депрессии может помочь лучше обосновывать стратегии терапии (например, противовоспалительные лекарственные препараты против когнитивно-поведенческой терапии).

Кроме того, эти данные также свидетельствуют о необходимости более глубокого рассмотрения последствий воспалительных заболеваний для психического здоровья. Лица с хроническими воспалительными расстройствами могут подвергаться большему риску повышенной социальной чувствительности, что может приводить к более высокому риску одиночества и депрессии, а также возможному усилению напряжения в их социальных отношениях.

Понимание тесных связей между иммунной системой и социальным поведением может предоставить новый взгляд для понимания и лечения проблем, связанных с психическим здоровьем.

Naomi I. Eisenberger, Mona Moieni

Department of Psychology, University of California, Los Angeles, LA, USA

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Библиография

1. Eisenberger NI, Inagaki TK, Mashal NM et al. *Brain Behav Immun* 2010; 24:558-63.
2. Moieni M, Irwin MR, Jevtic I et al. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1709-16.
3. Eisenberger NI, Moieni M, Inagaki TK et al. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:242-53.
4. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT et al. *Neuroimage* 2009;47:881-90.
5. Muscatell KA, Moieni M, Inagaki et al. *Brain Behav Immun* 2016;57:21-9.
6. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR et al. *Neuroimage* 2012;59:3222-6.
7. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR et al. *Brain Behav Immun* 2015;44:247-52.
8. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK et al. *Biol Psychiatry* 2010;68:748-54.
9. Inagaki TK, Muscatell KA, Moieni M et al. *Soc Cog Aff Neurosci* 2015;11:1096-101.

DOI:10.1002/wps.20724

Гипотеза синаптического прунинга при шизофрении: перспективы и проблемы

Matcheri Keshavan, Paulo Lizano, Konasale Prasad. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. *World Psychiatry* 2020;19(1):110-111.

Шизофрения рассматривается как расстройство нервно-психического развития, о чем свидетельствуют типичное начало в подростковом и юношеском возрасте, нейрокогнитивные и социальные нарушения, предшествующие началу заболевания, нейрпатологические изменения в виде аберрантной клеточной организации, снижение объема нейронов и сокращение дендритных шипиков.

В недавних полногеномных исследованиях ассоциаций на больших выборках выявилось 108 генетических локусов, значимо связанных с риском этого расстройства. Самый сильный риск был неоднократно выявлен в главном комплексе гистосовместимости, регионе, богатом генами иммунной системы и сложными неравномерно сцепленными паттернами. Более поздние исследования показали, что часть дисперсии риска обусловлена геном компонента комплемента 4 (C4)¹.

Система комплемента участвует как в иммунологических, так и в регенеративных процессах, которые включают в себя погашение воспалительной активации, ангиогенез, удаление апоптотных клеток, заживление ран и мобилизацию стволовых клеток. В центральной нервной системе факторы комплемента играют роль в синаптическом прунинге, который может включать фагоцитоз избыточных (или неэффективных) синапсов, а также усиленную секрецию провоспалительных цитокинов глияльными клетками, вызывая повреждение и смерть нейронов².

Воздействие белка материнского комплемента во время беременности может быть фактором риска развития шизофрении у детей³. Sellgren et al.⁴ использовали перепрограммированную *in vitro* модель поглощения синапсов, опосредованную микроглией, и продемонстрировали повышенную элиминацию синапсов в нейронных культурах и изолированных синапсосамах, полученных от пациентов с шизофренией. Часть этого эффекта объяснялась воздействием ассоциированных с риском развития шизофрении вариантов в локусе C4.

Все эти наблюдения прекрасно вписываются в раннюю модель, первоначально предложенную I. Feinberg, который полагал причиной, лежащей в основе шизофрении, нарушение прунинга синапсов (приводящее либо к избыточному, либо к недостаточному прунингу) в околподростковом возрасте⁵. В одной из последующих работ мы предположили, что чрезмерный синаптический прунинг в подростковом и юношеском возрасте может объяснять возникновение этого расстройства в этом возрасте⁶. Эта точка зрения косвенно подтверждается данными исследований, проведенных с помощью фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии, в которых было показано большее сокращение нейропилей при первом эпизоде шизофрении⁷, которое ассоциировалось с эффектом дозы генов числа копий C4A и C4B⁸.

Хотя эти наблюдения могут помочь связать несколько ранее неясных «пятен» в нашем понимании патофизиологии шизофрении, стоит рассмотреть несколько предостережений. Во-первых, патофизиология шизофрении может быть связана не только с потерей синапсов. Существенные доказательства показывают, что в этот процесс также могут быть вовлечены нарушения в миелине, нейронах, олигодендроцитах, астроцитах и эндотелиальных клетках. В посмертных исследованиях человека, в которых была продемонстрирована потеря дендритных шипиков, являющаяся косвенным показателем синаптического прунинга, в основном анализировались базиллярные дендриты глубоких слоев коры, но не всей коры. Во-вторых, изменения си-

стемы комплемента, возможно, не являются уникальными для шизофрении, и недавние наблюдения указывают на сходные патофизиологические механизмы при болезни Альцгеймера и биполярном расстройстве.

В-третьих, генетические факторы, лежащие в основе экспрессии C4, могут быть только одним из нескольких возможных механизмов, лежащих в основе изменений в синаптическом прунинге. Факторы окружающей среды, включая внутриутробные инфекции, могут приводить к нарушению системы комплемента и воспалительным изменениям путем активации материнского иммунитета. Депривация сна может приводить к элиминации синапсов путем микроглиального фагоцитоза. Травматическое повреждение мозга может привести к активации иммунитета и комплемента с последующей потерей синапсов. Другие генетические факторы, помимо генов компонентов системы комплемента, влияют на синаптический прунинг, такие как гены, кодирующие рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и N-метил-D-аспартата (НМДА) (все они вовлечены в риск развития шизофрении). Кроме того, OTX2, который связан с риском развития биполярного расстройства, влияет на время элиминации синапсов через перинейронные сети.

В-четвертых, хотя изменения комплемента могут быть полезной отправной точкой в понимании загадки шизофрении, мы далеки от разработки имеющих практическую ценность биомаркеров. Периферические изменения в белках комплемента наблюдаются непоследовательно и различаются в зависимости от фазы заболевания. Кроме того, периферические белки комплемента не проникают через интактный гематоэнцефалический барьер и не являются показателями активности комплемента в головном мозге. Однако активированные факторы комплемента могут привести к дисфункции гематоэнцефалического барьера, что в дальнейшем может повлиять на прогрессирование заболевания. Таким образом, в будущих исследованиях также необходимо изучать образцы спинномозговой жидкости, в том числе в продромальном периоде, при ранних и хронических психотических состояниях.

Наконец, чтобы непосредственно продемонстрировать усиление прунинга при шизофрении, необходимы инновационные исследования. Недавние наблюдения с использованием специфичного лиганда для синаптического везикулярного гликопротеина-2 показали снижение связывания при шизофрении, что интерпретируется как снижение плотности синапсов⁹. Эти результаты ожидают воспроизведения.

Таким образом, к гипотетическому избыточному синаптическому прунингу могут приводить многие пути, и аномалии комплемента могут быть только одним из таких путей. Кроме того, усиление синаптического прунинга может быть только одним из многих механизмов, лежащих в основе того, что мы называем шизофренией, и может являться не уникальным для этой болезни и не главным для этой группы нозологических форм. Этиопатологию шизофрении и связанных с ней расстройств лучше всего изучать по частям (то есть путем выявления патофизиологически различных трансдиагностических подтипов, учитывая их значительную гетерогенность). Хотя модель синаптического прунинга может быть многообещающим шагом в правильном направлении, нам предстоит пройти еще много миль, прежде чем мы завершим эти поиски, и выполнить еще много обещаний.

Эта работа поддержана грантами Национального института психического здоровья США (KL2TR002542, R01MH112584 и R01MH115026).

Matcheri Keshavan¹, Paulo Lizano¹, Konasale Prasad²⁻⁴

¹Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ³Department of Bioengineering, Swanson School of Engineering, Pittsburgh, PA, USA; ⁴Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Библиография

1. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Nature 2016;530:177-83.
2. Sarma JV, Ward PA. Cell Tissue Res 2011;343:227-35.
3. Severance EG, Gressitt KL, Buka SL et al. Schizophr Res 2014;159:14-9.
4. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. Nat Neurosci 2019;22:374-85.
5. Feinberg I. J Psychiatr Res 1982;17:319-34.
6. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. J Psychiatr Res 1994;28:239-65.
7. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K et al. Arch Gen Psychiatry 1991;48:563-8.
8. Prasad KM, Chowdari KV, D'Aiuto LA et al. Transl Psychiatry 2018;8:134.
9. Radhakrishnan R, Skosnik P, Finnema S et al. Biol Psychiatry 2017;81:S389.

DOI:10.1002/wps.20725

Кишечная микробиота: недостающее звено в психиатрии

Timothy G. Dinan, John F. Cryan. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. World Psychiatry 2020;19(1):111-112.

Кишечная микробиота включает совокупность микроорганизмов в кишечнике, которые ранее считались мало значимыми с точки зрения психического здоровья, но теперь рассматриваются как «виртуальный орган» весом до 1,5 кг в кишечнике взрослого человека и продуцирующий молекулы, имеющие первостепенное значение для функционирования мозга и психологического благополучия¹.

В кишечнике человека бактерий больше, чем клеток в организме, и мы питаем эти бактерии, в то время как они, в свою очередь, играют фундаментальную роль в поддержании нашего общего здоровья. Толстый кишечник функционирует как ферментер, производящий множество молекул, включая наиболее распространенные нейромедиаторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин, предшественник серотонина триптофан и бутират, пропионат и ацетат короткоцепочечных жирных кислот².

Существует множество механизмов, позволяющих кишечным микроорганизмам взаимодействовать с мозгом. К ним относятся блуждающий нерв, короткоцепочечные жирные кислоты, триптофан и цитокины³. Некоторые микробы могут оказывать такое влияние только при интактном блуждающем нерве, и не способны на это после ваготомии. Ранее триптофан рассматривался как вещество исключительно пищевого происхождения, однако теперь установлено, что он также синтезируется бифидобактериями и поступает в кровоток, становясь доступным для прохождения в мозг и последующего синтеза серотонина.

Кишечная микробиота вовлечена в широкий спектр неврологических и психиатрических расстройств, включая болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, депрессию, тревожные расстройства и аутизм⁴. Многие из того, что мы знаем о важности кишечных микроорганизмов для функционирования мозга, было получено в результате изучения животных, которые не имеют кишечной микробиоты. Такие животные имеют измененную центральную серотонинергическую систему, меньшее число дендритных шипиков в различных областях мозга, более низкие уровни трофических факторов, наряду с аномальным образованием нейронов из клеток-предшественников в гиппокампе, нарушение миелинизации в префронтальной коре и дефектный гематоэнцефалический барьер.

До сравнительно недавнего времени важность оси «кишечник–мозг–микробиота» как фундаментального компонента стрессовой реакции в значительной степени игнорировалась. O'Mahony с соавт.⁵ изучали микробиоту кишечника у крыс в модели депрессии, вызванной разлучением с матерью. Они сообщили о повышении уровня кортикостерона у таких животных, а также об увеличении содержания провоспалительных цитокинов и уменьшении разнообразия кишечных микробов.

Затем в исследовании депрессии была секвенирована фекальная микробиота⁶. Было набрано сорок шесть пациентов с депрессией и 30 здоровых испытуемых в качестве контрольной группы. Пиросеквенирование с высокой пропускной способностью показало увеличение разнообразия фекальных бактерий у тех, кто в данное время находился в состоянии депрессии, но не в группе, которая ответила на лечение. Это говорит о том, что повышенное разнообразие является скорее состоянием, чем характерным признаком депрессии. Несмотря на обширную межличностную вариативность, уровни нескольких преобладающих родов различались между пациентами с депрессией и группами контроля. У первых наблюдалось повышение уровня *Enterobacteriaceae* и *Alistipes*, но снижение уровня *Faecalibacterium*.

В исследовании, проведенном в APC Microbiome Ireland, у пациентов с депрессией обнаружился повышенный уровень кортизола наряду со снижением разнообразия фекальных микробов. Когда крысам давали микробиоту от пациентов с депрессией, в отличие от здоровых контрольных животных, у них развивался депрессивный фенотип как с поведенческой, так и с иммунологической точек зрения⁷.

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что некоторые психические расстройства, такие как депрессия, могут быть связаны с дисбиозом кишечника, микробным дисбалансом.

В нескольких исследованиях был изучен состав микробиома у пациентов с биполярным расстройством⁸. В первом опубликованном исследовании, в котором приняли участие 115 пациентов, было сообщено о снижении уровня *Faecalibacterium*. Это открытие было воспроизведено в австрийском исследовании 32 пациентов. Однако датское исследо-

вание 113 пациентов с впервые диагностированным биполярным расстройством в сравнении со здоровыми родственниками первой степени и здоровыми людьми не выявило различий в *Faecalibacterium*, в то время как *Flavonifactor*, бактериальный род, который может индуцировать окислительный стресс и воспаление, оказался связан с этим расстройством.

Интересно, что в двух недавних клинических испытаниях был продемонстрирован благоприятный эффект психобиотиков в качестве дополнительной терапии пациентов с биполярным расстройством. Одно из них являлось неконтролируемым пилотажным исследованием, в котором сообщалось о когнитивных улучшениях у 20 человек, находящихся в ремиссии, после трехмесячного потребления девяти различных штаммов *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*. Второе – рандомизированное контролируемое исследование с участием 66 пациентов, которые были недавно госпитализированы по поводу мании. После выписки эти пациенты были рандомизированы для получения дополнительной комбинации *Lactobacillus/Bifidobacterium* или плацебо в течение 24 недель. Частота повторных госпитализаций была значительно ниже у тех лиц, которые принимали психобиотики. Таким образом, предварительные данные подтверждают мнение о том, что пробиотики родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* обладают терапевтическим потенциалом при биполярном расстройстве.

В отличие от генов в человеческих клетках, мы можем легко изменить гены в нашей микробиоте, изменив рацион питания. Существует все больше доказательств того, что низкокачественная диета может привести к изменениям микробиоты, аналогичным наблюдаемым при расстройствах настроения. Снижение пищевого разнообразия при снижении потребления незаменимых питательных веществ может привести к снижению доступности субстратов для специфического микробного роста, а это может способствовать дисбиозу кишечника при депрессии и других психических расстройствах.

За последние десятилетия структура рациона питания на Западе и в других странах претерпела значительные изменения: увеличилось потребление красного мяса, продуктов с высоким содержанием жиров и рафинированных сахаров. Эта «вестернизация» диет приводит к дисбиозу, который может, по крайней мере частично, способствовать увеличению заболеваемости такими хроническими воспалительными расстройствами, как депрессия. Средиземноморская диета связана с более низкими показателями депрессии и

оптимально влияет на микробиоту кишечника. Предварительные данные свидетельствуют о том, что такая диета может оказывать антидепрессивное действие.

Лицам с депрессией или склонностью к ней следует рекомендовать растительную диету с высоким содержанием зерновых и клетчатки⁹. Снижение потребления красного мяса, особенно переработанного, и регулярное потребление рыбы и ферментированных продуктов является оптимальным с точки зрения психического здоровья. Потребление рафинированных сахаров должно быть ограничено.

Включение микробиоты кишечника в наши исследования психических заболеваний, связанных со стрессом, расширяет диапазон терапевтических мишеней не только для фармакологических вмешательств, но и для диетологических. Это может являться одним из недостающих звеньев, которые ограничивали терапевтические достижения в психиатрии в течение последних десятилетий.

Timothy G. Dinan^{1,2}, John F. Cryan^{1,3}

¹APC Microbiome Ireland, University College Cork, Cork, Ireland;

²Department of Psychiatry, University College Cork, Cork, Ireland;

³Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork, Cork, Ireland

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

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

Оба автора спонсировались Научным фондом Ирландии (grant no. SFI/12/RC/2273).

Библиография

1. Dinan TG, Cryan JF. Psychosom Med 2017;79:920-6.
2. Dinan TG, Cryan JF. Neuropsychopharmacology 2017;42:178-92.
3. Cryan JF, Dinan TG. Nat Rev Neurosci 2012;13:701-12.
4. Rogers GB, Keating DJ, Young RL et al. Mol Psychiatry 2016;21:738-48.
5. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P et al. Biol Psychiatry 2009;65:263-7.
6. Jiang H, Ling Z, Zhang Y et al. Brain Behav Immun 2015;48:186-94.
7. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C et al. J Psychiatr Res 2016;82:109-18.
8. Gondalia S, Parkinson L, Stough C et al. Psychopharmacology 2019;236:1433-43.
9. Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C et al. Clin Nutr 2019;38:1995-2001.

DOI:10.1002/wps.20726

Полнотранскриптомный анализ ассоциаций открывает новые возможности клинического применения генетических открытий для психических расстройств

M. Derks, Eric R. Gamazon. Transcriptome-wide association analysis offers novel opportunities for clinical translation of genetic discoveries on mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19(1):113-14.

Крупномасштабные генетические исследования выявили сотни статистически значимых связей между аллелями и риском развития психических расстройств, в том числе депрессии¹ и шизофрении². Эти данные свидетельствуют в пользу доказательства полигенной структуры психических нарушений. Таким образом, на риск заболевания влияют тысячи аллелей с небольшим индивидуальным эффектом.

Из-за полигенной природы психических расстройств генетические механизмы, лежащие в основе их патофизиологии, остаются до конца неизвестными. Ключевые задачи является обнаружение молекулярных последовательностей, лежащих в основе генетических ассоциаций. Здесь мы проиллюстрируем ценность интеграции генетики и транскриптомики (то есть изучения уровня регуляции экспрессии генов в клетках человека) и то, как это улучшит наше понимание биологических механизмов риска развития психических заболеваний. Далее мы обсудим, как эта методология может способствовать разработке улучшенных методов лечения психических расстройств.

Определение молекулярных последовательностей генетических факторов риска развития психического заболевания является сложной задачей по двум причинам. Во-первых, большинство связанных с заболеванием генетических факторов риска находятся в некодирующих областях генома, что позволяет предположить, что эти аллели действуют посредством регуляции экспрессии генов, а не путем непосредственного изменения белков. Во-вторых, из-за обширного неравновесного сцепления генов (linkage disequilibrium, LD) изолированно генетические исследования не смогут отличить причинные аллели от коррелирующих нефункциональных аллелей в пределах блока LD. Действительно, аллель может коррелировать только статистически с риском заболевания, следовательно, может не дать полезной информации о механизмах заболевания. Поэтому важно расширять генетические исследования путем интеграции функционально значимых промежуточных мер, отражающих механизмы молекулярных заболеваний (то есть экспрессию генов).

С этой целью Gamazon и соавт.³ разработали новый метод, который объединяет генетическую и транскриптомную информацию. Этот подход, называемый PrediXcan, является первой методологией полнотранскриптомного поиска ассоциаций (TWAS) и позволяет исследователям идентифицировать гены, экспрессия которых в значительной степени связана с риском заболевания. Он использует данные о генотипе и экспрессии генов из контрольной панели для определения регуляторных эффектов генетических вариантов и для определения того, какие гены экспрессируются иначе у пациентов по сравнению со здоровым контролем. Примером широко используемой справочной панели является ресурс GTEx⁴, который связывает данные генотипа с уровнями экспрессии генов в 48 тканях от 714 доноров, включая 13 областей мозга от 216 доноров.

Методы TWAS, такие как PrediXcan, имеют множество преимуществ. Во-первых, использование генетически определенной экспрессии генов из референс-панели психически здоровых людей гарантирует, что ассоциации не

подвержены влиянию потенциальных искажающих факторов. Например, связанные с заболеванием переменные (такие как использование психотропных препаратов) могут привести к различиям в экспрессии генов, которые являются следствием, а не причиной психического заболевания.

Во-вторых, методы TWAS не только идентифицируют иначе экспрессируемые гены у пациентов по сравнению с контрольной группой, но также дают информацию о направлении эффекта, показывая, является ли экспрессия гена повышенной или пониженной. В-третьих, влияние аллеля на экспрессию генов может быть тканеспецифичным. TWAS позволяет исследователям изучать тканевую специфичность генетических эффектов. Например, ранее мы показали, что наиболее значительные генетические эффекты на экспрессию генов наблюдаются в тканях, имеющих отношение к заболеванию (например, в аорте для систолического артериального давления и в гиппокампе для болезни Альцгеймера)⁵. Недавно мы объединили генетические и транскриптомные данные для четырех психических расстройств (шизофрения, биполярное расстройство, депрессия и синдром дефицита внимания и гиперактивности), чтобы получить патофизиологическое представление о роли мозга, надпочечников (нейроэндокринные факторы) и толстой кишки (желудочно-кишечный тракт)⁶. Мы нашли новые генетические механизмы, лежащие в основе риска развития заболевания, и определили предполагаемые причинные гены. Интересно, что наш анализ выявил 70 генов, которые не были идентифицированы в первоначальном генетическом анализе, что иллюстрирует улучшенную мощность TWAS по сравнению с исследованиями поиска полногеномных ассоциаций (GWAS). Наши результаты подчеркнули важность анализа данных об экспрессии генов, собранных в различных тканях (помимо легко доступных образцов цельной крови), поскольку 76% предполагаемых причинных генов были обнаружены только в труднодоступных тканях, таких как мозг.

Интеграция генетических и транскриптомных данных предоставит прекрасные возможности для разработки улучшенной терапии психических расстройств. Генетические открытия могут ускорить репозиционирование лекарств путем выявления генов, на которые нацелены существующие фармацевтические соединения, — подход, известный как перепрофилирование лекарственного препарата (drug repurposing)^{7,8}. Разработка нового препарата занимает в среднем 13–15 лет и стоит 2,5–3,5 млрд долларов США, и только с вероятностью ~ 10% новая терапия будет успешно одобрена государственными регулирующими органами. Напротив, перепрофилирование лекарств позволяет повысить эффективность и снизить затраты, поскольку кандидаты уже создали профили безопасности в клинических испытаниях I фазы, а время до утверждения оценивается в 6,5 лет при средней стоимости 350 млн долларов. Сообщается, что лекарства, которые были связаны с расстройствами в генетических исследованиях, имеют в два раза больше шансов на клиническое одобрение по сравнению с лекарствами, не имеющими таких связей⁷.

TWAS важен не только для генетики, он также предоставляет важную информацию о том, ожидается ли от лекарства изменение паттернов экспрессии генов у пациентов и, следовательно, может ли оно изменить фенотип заболевания. Например, если ген, связанный с заболеванием, демонстрирует пониженный уровень экспрессии у пациентов, мы могли бы стремиться найти то лекарство, которое увеличивает экспрессию этого гена, тогда как лекарства, которые уменьшают экспрессию, могут не быть полезными или даже ухудшить симптомы заболевания. So et al.⁹, используя PrediXcan, определили ряд кандидатов для перепрофилирования, многие из которых были связаны с психическими расстройствами. Мы ожидаем, что в будущих исследованиях, посвященных лекарствам с различными механизмами действия, будут выявлены дополнительные кандидаты в лекарства, которые ранее не были назначены для лечения психиатрических заболеваний (например, лекарства иммунного ответа).

В заключение стоит отметить, что широкомасштабные генетические исследования дают огромный массив информации прямой клинической значимости. Интеграция с другими типами -omics данных будет иметь важное значение для выяснения биологических механизмов, выявления новых лекарств и привнесения результатов исследований в клиническую практику.

Eske M. Derks¹, Eric R. Gamazon²⁻⁵

¹QIMR Berghofer, Translational Neurogenomics Group, Brisbane, Australia;

²Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

³Vanderbilt Genetics Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA;

⁴Data Science Institute, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

⁵Clare Hall, University of Cambridge, Cambridge, UK

Перевод: Мамедова Г.И. (Москва)

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

Библиография

1. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Nat Neurosci 2019;22:343-52.
2. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Nat Genet 2018;50:381-9.
3. Gamazon ER, Wheeler HE, Shah KP et al. Nat Genet 2015;47:1091-8.
4. The GTEx Consortium. Nature 2017;550:204-13.
5. Gamazon ER, Segrè AV, van de Bunt M et al. Nat Genet 2018;50:956-67.
6. Gamazon ER, Zwinderman AH, Cox NJ et al. Nat Genet 2019;51:933-40.
7. Nelson MR, Tipney H, Painter JL et al. Nat Genet 2015;47:856-60.
8. Fava M. World Psychiatry 2018;17:28-9.
9. So HC, Chau CK, Chiu WT et al. Nat Neurosci 2017;20:1342-9.

DOI:10.1002/wps.20702

Валидация технологий цифрового фенотипирования для клинического использования: важность «высокого разрешения»

Alex S. Cohen, Elana Schwartz, Thanh Le et al. Validating digital phenotyping technologies for clinical use: the critical importance of «resolution». World Psychiatry 2020;19(1):114-15.

Цифровое фенотипирование, определяемое как сбор данных о фенотипах людей *in situ* с использованием цифровых устройств, становится все более привлекательным методом для понимания и лечения психических расстройств¹. Популярность этого метода частично отражает почти повсеместное распространение смартфонов, геолокации, социальных сетей и других поведенческих и физиологических записывающих технологий среди большинства людей в современном обществе. Эти технологии относительно недорогие и часто продуцируют непрерывные потоки данных, которые можно ненавязчиво собирать, пока люди занимаются повседневными вещами. Это дает возможность проведения оценки далеко за пределами традиционных клинических условий и может потенциально повысить эффективность и снизить стоимость различных вмешательств.

На сегодняшний день существует впечатляющее количество литературы, демонстрирующее «проверку и подтверждение принципа действия» («proof of principle/concept») для широкого спектра технологий². Огромный объем получаемого с помощью этих технологий материала прекрасно подходит для «больших данных» и сложных вычислительных подходов для их понимания и интерпретации. Литература изобилует алгоритмами, показывающими впечатляющую точность для прогнозирования множества клинических событий и состояний с использованием этих технологий. Однако, насколько нам известно, ни один из них не был одобрен для клинического психиатрического или психологического использования государственными регулирующими

ми органами, и лишь немногие, если таковые имеются, были приняты клиницистами, пациентами или организациями. Это резко контрастирует с медициной в целом, которая адаптировала большое количество амбулаторных объективных технологий для оценки и принятия решений в лечении³.

Мы считаем, что проблемы, возникающие при внедрении этих технологий, частично отражают недостаточность психометрии для их эффективной оценки и понимания⁴. Традиционный характеристики психиатрических/психологических явлений оцениваются с использованием принципа достоверности и обоснованности (валидности). Достоверность касается постоянства характеристик во времени (достоверность повторного тестирования), индивидуальных особенностях (внутреннее постоянство), информаторах (например, межгрупповой достоверности) и ситуациях (например, ситуативной достоверности). С другой стороны, обоснованность касается точности характеристики, оцениваемой на основе предполагаемой структуры (например, структурной валидности) и потенциальной конвергенции с концептуально связанными (например, сходящиеся характеристики) и несвязанными (например, дискриминантная валидность) конструкциями и клинически значимыми критериями (например, конкурентный и предиктивный критерий обоснованности).

Важно отметить, что достоверность и обоснованность характеристик в клинической психиатрии намного ниже, чем в других науках. Значения достоверности, объясняющие 50% дисперсии баллов, обычно считаются приемлемыми

ми⁵. Значения обоснованности еще более свободно интерпретируются: например, характеристики, показывающие отклонение, составляющее менее 50%, с концептуально значимыми мерами, часто считаются приемлемыми, если не хорошими/превосходными². Такое большое количество необъяснимых отклонений было бы неприемлемым во многих прикладных науках: медицине, физике, химии, технике, биологии, информатике и смежных науках.

Почему достоверность и обоснованность недостаточны для понимания психиатрических явлений? Психиатрические фенотипы не являются статичными во времени и пространстве. При исследовании с использованием, если фигурально выражаться, «оптики с достаточно высоким разрешением» мы видим, что, например, психоз изменяется в зависимости от близости к стрессовым ситуациям, пограничные симптомы в основном появляются как функция близости к межличностным «объектам», а злоупотребление психоактивными веществами как функция близости доступа к веществам или упоминания о них^{2,6}. Даже психологические конструкции, такие как нарциссизм и познание, значительно различаются во времени и пространстве при измерении с «высоким разрешением»^{6,7}. Например, эффекты «захода солнца», включая прогрессирующее ухудшение когнитивных ресурсов в течение дня, являются признаком многих нейродегенеративных расстройств и потенциально полезной целью для дифференцирования деменции и депрессии.

Используемые в настоящее время клинические измерения дают ограниченную информацию о временной и пространственной динамике, лежащей в основе психиатрических фенотипов. Структурированные клинические интервью, личностные тесты, перечни симптомов и функциональные характеристики обычно основаны на самоотчетах и других, побочных, наблюдениях/информации, полученных во время пространственно «ограниченного» взаимодействия (т. е. клинического визита). Они также обычно не точны в отношении изменения конкретных аспектов конструкции в зависимости от временных и пространственных особенностей. Более того, немногие, если таковые вообще имеются, часто используемые клинические измерения предоставляют данные, которые можно масштабировать в определенные пользователем периоды времени или в конкретные пространственные контексты.

Представьте себе, например, что можно было бы понять психоз пациента с помощью интерфейса, похожего на онлайн-географические карты. Можно «уменьшить разрешение», чтобы наблюдать симптомы психоза в течение дней, недель и месяцев, и можно «увеличить разрешение», чтобы наблюдать, систематически ли меняется психоз как функция времени (например, хуже вечером) или пространственных условий (например, хуже при взаимодействии с определенными сверстниками). Этот вид динамических данных и интерфейса предоставил бы беспрецедентные возможности для понимания психических расстройств и для персонализации фармакологических, психосоциальных и неотложных вмешательств.

Точно так же, как достоверность и обоснованность биомедицинских показателей, таких как уровень глюкозы или частота сердечных сокращений³, регистрируются и оцениваются только при определенных и контролируемых обстоятельствах, следует понимать достоверность и обоснованность технологий цифрового фенотипирования как функции времени и пространства. Цифровые технологии фенотипирования сами по себе не являются «достоверными и валидными», они скорее могут обладать достоверностью и обоснованностью при определенных обстоятельствах и для конкретных целей. Сообщение о психометрических характеристиках с учетом соответствующих временных и пространственных характеристик может помочь при внед-

рении технологий цифрового фенотипирования, улучшить интерпретацию их данных и, возможно, помочь оптимизировать сигнал и уменьшить шум. Вероятно, это может улучшить параметры достоверности и обоснованности так, чтобы они приблизились к биомедицинским тестам в общем.

Чтобы проиллюстрировать, как разрешение может улучшить валидацию цифрового фенотипирования, рассмотрим технологии обработки родного языка, используемые для количественной оценки психоза. Беглый обзор литературы показывает, что была установлена «обоснованность», в которой была задокументирована скромная конвергенция между различными семантическими речевыми характеристиками, полученными в вычислительном отношении, и «золотым стандартом» рейтингов клинических симптомов⁸. Такой подход к валидации кажется неуместным, если учесть несоответствие в разрешении между этими показателями – первый получен из систематического анализа кратких языковых выборок, полученных во время довольно искусственного клинического взаимодействия или когнитивного задания, а второй представляет порядковый рейтинг, назначенный клиницистом на основе расширенного клинического интервью⁹. Эти рейтинги отражают очень разные временные и пространственные характеристики, и, следовательно, неудачи в поиске большой конвергенции неудивительны. Однако основанные на машинном обучении алгоритмы, объединяющие технологии цифрового фенотипирования и клинические рейтинги, продемонстрировали впечатляющую точность, они, как правило, также игнорировали явное несоответствие разрешающей способности между этими переменными и не демонстрировали обобщаемость для новых выборок, речевых заданий или клинических показателей^{2,9}.

Насколько нам известно, «разрешение» обычно не рассматривается в исследованиях цифрового фенотипирования. Для того чтобы цифровое фенотипирование психиатрических расстройств рассматривалось наравне с таковым для биомедицинских расстройств в целом, их психометрия должна быть такой же точной. Эта точность может быть достигнута путем тщательно выполненной разносторонней оценки «разрешения».

Alex S. Cohen¹, Elana Schwartz¹, Thanh Le¹, Tovah Cowan¹, Christopher Cox¹, Raymond Tucker¹, Peter Foltz², Terje B. Holmlund³, Brita Elvevåg³

¹Department of Psychology, Louisiana State University, Baton Rouge, LA, USA;

²Department of Psychology, University of Colorado, Boulder, CO, USA;

³Department of Clinical Medicine, University of Tromsø – Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Библиография

1. Insel TR. World Psychiatry 2018;17:276-7.
2. Cohen AS. Psychol Assess 2019;31:277-84.
3. Rodbard D. Diabetes Technol Ther 2016;18(Suppl. 2):S3-13.
4. Holmlund TB, Foltz PW, Cheng J et al. Psychol Assess 2019;31:292-303.
5. Koo TK, Li MY. J Chiropr Med 2016;15:155-63.
6. Wright AGC, Hopwood CJ. Assessment 2016;23:399-403.
7. Salthouse TA. Neuropsychology 2007;21:401-11.
8. Cohen AS, Elvevåg B. Curr Opin Psychiatry 2014;27:203-9.
9. Elvevåg B, Foltz PW, Rosenstein M et al. Schizophr Bull 2017;43:509-13.

DOI:10.1002/wps.20703

Обеспечение качества психологической поддержки: развитие глобальной компетентной рабочей силы

Brandon A. Kohrt, Alison Schafer, Ann Willhoite et al. Ensuring Quality in Psychological Support (WHO EQUIP): developing a competent global workforce. *World Psychiatry* 2020;19(1):115-16.

Во всем мире подавляющее большинство людей с психическими заболеваниями не получают эффективной помощи. Среди людей, живущих с депрессией, только 1 из 5 человек в странах с высоким уровнем дохода и 1 из 27 в странах с уровнем дохода ниже среднего получают минимально адекватное лечение¹. Существует также проблема нехватки работников в сфере здравоохранения, прошедших подготовку по оказанию психиатрической помощи, при этом на одного провайдера приходится 10 000 человек в большинстве стран². Одним из ключевых моментов улучшения доступа к психиатрической помощи является расширение услуг психологической и психосоциальной поддержки, предоставляемых различными кадрами в разных условиях³.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что лица, не являющиеся специалистами в области психического здоровья, могут эффективно осуществлять психологические вмешательства, но они должны быть надлежащим образом обучены и находиться под контролем⁴. В число таких неспециалистов входят работники первичной медико-санитарной помощи, общественные работники, социальные работники, учителя, члены семьи и сверстники. Однако, в отличие от лицензированных специалистов, для которых существуют профессиональные ассоциации по обеспечению стандартами, для неспециалистов обычно нет систем или механизмов, проверяющих подготовку и осуществляющих контроль достижения минимальной компетентности для эффективного и безопасного проведения вмешательств. Возникает вопрос: каким образом правительства стран и население в целом могут быть уверены, что неспециалисты будут оказывать качественную помощь?

Одним из способов решения этой проблемы является создание подходов, основанных на компетентностном обучении и оценке компетентности, которые смогут использовать правительственные и неправительственные организации для определения навыков оказания безопасной и эффективной помощи. Оценка компетентности может использоваться для определения того, кто является или не является компетентным, а также для организации надзора и дополнительного обучения для устранения пробелов в навыках. Имея целевые показатели компетентности, можно также указать продолжительность и содержание обучения, необходимые для разных мест или кадров. Подходы, основанные на компетентностном обучении, уже продемонстрировали успех в различных областях здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов, включая хирургию и акушерскую помощь^{5,6}.

Для становления основанных на компетентностном обучении подходов в психосоциальной поддержке, психологическом лечении и навыках оказания помощи Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разрабатывает платформу обеспечения качества в психологической поддержке (Ensuring Quality in Psychological Support, EQUIP) ([https:// www.who.int/mental_health/emergencies/equip/en/](https://www.who.int/mental_health/emergencies/equip/en/)).

Платформа EQUIP согласуется с работой ВОЗ по обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения, которая заключается в создании рамок компетенций во всех областях здравоохранения. EQUIP будет онлайн-ресурсом,

который поможет руководителям программ и инструкторам оценивать тренинги и давать обратную связь по результатам для поддержки развития обучающихся и изменения учебных программ.

Полный комплект будет включать учебные пособия по внедрению оценок компетентности, в том числе о том, как добиться взаимной достоверности с глобальными рейтинговыми стандартами и как использовать ролевые игры для оценки компетентности. Он будет включать руководство для инструкторов по реализации программ обучения на основе компетенций, и внедрению, и адаптации психологических вмешательств. Кроме того, платформа EQUIP будет предлагать учебные модули по общим факторам, которые могут быть выбраны на основе результатов оценки компетентности. Общие факторы – это общие элементы психосоциальной поддержки и психологической помощи, такие как коммуникативные навыки, эмпатия, сотрудничество и альянс «помощник–клиент», которые являются жизненно важными составляющими эффективности любого вмешательства⁷.

Содержимое платформы EQUIP было проиллюстрировано на семинаре по теории изменений, в котором приняли участие заинтересованные лица, работающие в области психического здоровья и психосоциальной службы, с различным практическим опытом из разных стран мира. Команда EQUIP рассмотрела руководства и учебные материалы для вмешательств, проводимых неспециалистами, эффективность которых продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях. В результате были выявлены компетенции как для общих факторов, так и для конкретных классов психологических вмешательств (например, терапии методами решения проблем, когнитивных, межличностных, поведенческих и травма-ориентированных методов).

EQUIP будет включать в себя инструмент оценки компетенций, «Улучшение оценки общих терапевтических факторов» (Assessment of Common Therapeutic Factors, ENACT), который был разработан для оценки навыков оказания помощи в сфере психического здоровья и психосоциальной поддержки на основе ролевой игры для неспециалистов и специалистов в разных культурах, контекстах и типах вмешательств^{8,9}. Кроме того, разрабатывается и тестируется набор инструментов оценки компетентности на основе ENACT. Ниже мы кратко опишем, кто, как, где и когда можно использовать EQUIP.

Кто может использовать EQUIP? EQUIP предназначен для инструкторов, супервизоров и менеджеров по проектам, оказывающих психосоциальную поддержку и психологические вмешательства.

Как можно использовать EQUIP? EQUIP может использоваться для улучшения реализации планов, оценки компетентности обучаемых и совершенствования учебных и контрольных программ по общим факторам для сопровождения вмешательств, проводимых с использованием руководств. Оценки компетентности могут также использоваться для отбора обучаемых и проведения институциональной сертификации после достижения минимальных целевых навыков.

Где можно использовать EQUIP? EQUIP будет онлайн-платформой с офлайн-форматами.

Когда можно использовать EQUIP? Чтобы усовершенствовать платформу и ее материалы, EQUIP разрабатывается ориентированной на человека для повышения удобства использования и взаимодействия, и апробируется во многих странах. После апробации материалы будут доступны на английском, арабском и испанском языках.

В конечном счете EQUIP призван стать ресурсом, который подвергнется итеративному преобразованию на основе обратной связи с мировым сообществом практикующих специалистов. Удовлетворение потребностей и нужд сферы психического здоровья и психосоциальной поддержки требует радикального роста мировой рабочей силы для обеспечения безопасного и эффективного оказания психосоциальной поддержки и основанных на фактических данных психологических вмешательств. Платформа EQUIP сделает ресурсы обучения и оценки на основе компетенций широкодоступными и адаптируемыми к условиям и потребностям местных организаций и специалистов-практиков.

Благодарность

Финансирование WHO EQUIP обеспечивается USAID. Только авторы несут ответственность за взгляды, выраженные в данном материале, и они не обязательно отражают взгляды, решения или политику учреждений, с которыми они связаны.

Brandon A. Kohrt¹, Alison Schafer², Ann Willhoite³, Edith van't Hof², Gloria A. Pedersen¹, Sarah Watts², Katherine Ottman¹, Kenneth Carswell², Mark van Ommeren²

¹Department of Psychiatry, George Washington University, Washington, DC, USA;

²Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland;

³Bureau of Democracy, Conflict and Humanitarian Assistance, United States Agency for International Development (USAID), Washington, DC, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Библиография

1. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S et al. Br J Psychiatry 2017;210:119-24.
2. World Health Organization. Mental health atlas 2017. Geneva: World Health Organization, 2018.
3. Fairburn CG, Patel V. Am J Psychiatry 2014;171:495-8.
4. Singla DR, Raviola G, Patel V. World Psychiatry 2018;17:226-7.
5. McCullough M, Campbell A, Siu A et al. World J Surg 2018;42:646-51.
6. Ameh CA, Kerr R, Madaj B et al. PLoS One 2016;11:e0167270.
7. Wampold BE. World Psychiatry 2015;14:270-7.
8. Kohrt BA, Jordans MJD, Rai S et al. Behav Res Ther 2015;69:11-21.
9. Kohrt BA, Mutamba BB, Luitel NP et al. Int Rev Psychiatry 2018;30:182-98.

DOI:10.1002/wps.20704

Определение патологической социальной отгороженности: предложенные диагностические критерии для хикикомори

Takahiro A. Kato, Shigenobu Kanba, Alan R. Teo. Defining pathological social withdrawal: proposed diagnostic criteria for hikikomori. World Psychiatry 2020;19(1):116-17.

В конце 1990-х годов тяжелая и длительная форма социального отчуждения, наблюдаемая чаще среди подростков и молодых людей на этапе перехода во взрослую жизнь, плотно вошла в коллективное национальное сознание в Японии. Данное явление, названное «хикикомори», в последние годы перестало быть проблемой только Японии и теперь рассматривается как, вероятно, носящее глобальные последствия для здоровья населения¹. Этот сдвиг был обусловлен увеличением количества сообщений о случаях хикикомори в эпидемиологических исследованиях, сериях клинических случаев и средствах массовой информации во всем мире².

По мере того, как внимание к хикикомори растет в разных культурах и странах, возрастает потребность в установлении четкого определения и критериев диагностики расстройства. Около десяти лет назад были разработаны предварительные диагностические критерии³ и полуструктурированное диагностическое интервью⁴. За последнее десятилетие мы и другие исследователи этой новой области приобрели большой опыт оценки, лечения и наблюдения за группой лиц с хикикомори, а также членами их семей в Японии и за ее пределами. Это привело к эволюции нашего биопсихосоциального понимания расстройства^{4,5} и острой необходимости ограничить его более ранние определения. Мы считаем, что настало время предоставить обновленное предложение для диагностических критериев хикикомори, приведенное ниже.

Хикикомори – это форма патологической социальной отчужденности или социальной изоляции, неотъемлемой чер-

той которой является физическая изоляция в доме. Человек должен соответствовать следующим критериям: а) заметная социальная изоляция в доме; б) продолжительность непрерывной социальной изоляции не менее 6 месяцев; в) значительные функциональные нарушения или расстройства, связанные с социальной изоляцией.

Лица, которые иногда покидают свой дом (2–3 дня/неделю), редко покидают свой дом (1 день/неделю или менее) или редко покидают одну комнату, могут соответствовать легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести расстройства. Лица, которые часто покидают свой дом (4 или более дней в неделю), по определению, не соответствуют критериям хикикомори. Также предполагается значительная продолжительность социальной отгороженности. Лица с продолжительностью социальной изоляции не менее 3 (но не 6) месяцев должны быть классифицированы как пре-хикикомори. Возраст манифестации обычно приходится на подростковый период или период раннего взросления. Однако манифестация после третьего десятилетия жизни также не редкость, при этом домохозяйства и пожилые люди, соответствующие вышеупомянутым критериям, могут также получить диагноз.

Следует сконцентрировать особое внимание на четырех аспектах пересмотренного определения хикикомори. Во-первых, пребывание дома в одиночестве – физический аспект ухода и социальной изоляции – остается центральной и определяющей чертой хикикомори. Тем не менее, это определение уточняет, какую частоту выхода из дома по-прежнему можно квалифицировать как «заметная со-

циальная изоляция в своем доме». Во-вторых, был убран критерий избегания социальных ситуаций и отношений. Люди с хикикомори⁵ в интервью обычно сообщают о том, что у них мало значимых социальных отношений и мало социальных взаимодействий, но при этом они отрицают избегание социального взаимодействия. Многие врачи часто задаются вопросом о том, что отличает хикикомори от социального тревожного расстройства, и именно это отсутствие избегания является одним из основных отличий.

В-третьих, следует тщательно оценивать дистресс или функциональные нарушения. В то время как нарушение функционирования индивидуума жизненно важно для хикикомори, являясь патологическим состоянием, субъективный дистресс может отсутствовать. Подробные клинические интервью с людьми с хикикомори⁴ показали, что многие из них чувствуют удовлетворение от социальной отчужденности, особенно на ранней стадии заболевания. Пациенты часто описывают чувство облегчения, когда им удается сбежать от болезненных реалий жизни за пределами своего дома. Но по мере того, как продолжительность социальной изоляции увеличивается, большинство людей с хикикомори начинают испытывать стресс, как, например, чувство одиночества⁴.

В-четвертых, мы убрали другие психические расстройства как критерий исключения для постановки хикикомори. Очевидно, что это расстройство имеет тенденцию сочетаться с другими заболеваниями^{6,7}. На наш взгляд, частота сочетающихся заболеваний повышает важность решения проблемы социальной изоляции как проблемы здравоохранения. Вполне возможно, что хикикомори (патологическая социальная изоляция) сопутствует различным психиатрическим расстройствам в качестве дополнительного психопатологического фактора, подобно тому, как кататония и панические атаки в настоящее время указываются в качестве спецификаторов для ряда психических расстройств.

С достижениями в области цифровых и коммуникационных технологий, которые предоставляют альтернативы личному социальному взаимодействию, хикикомори может стать все более актуальной проблемой. Мы надеемся, что эти упрощенные диагностические критерии могут помочь стандартизировать оценку и способствовать межкультурному сравнению хикикомори.

Благодарности

Эта работа была частично поддержана грантами Министерства образования, культуры, спорта, науки и техники Японии (the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan) (JP16H06403); Японского агентства медицинских исследований и разработок (the Japan Agency for Medical Research and Development) (JP17dk0307047, JP18dk0307075, JP18dm0107095); Японское общество содействия развитию науки (the Japan Society for the Promotion of Science) (JP26713039, JP15K15431, JP16H03741, JP18H04042, JP16H02666); SENSHIN Медицинский исследовательский фонд; и двусторонний совместный исследовательский проект JSPS между США и Японией. A.R. Тео поддерживается Премией в области развития карьеры (CDA 14-428) от Научно-исследовательской службы здравоохранения Управления здравоохранения для ветеранов США (the US Veterans Health Administration Health Service Research and Development, HSR & D) и Центра HSR & D по улучшению участия ветеранов в уходе (the HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care). Мнения, выраженные в этом письме, принадлежат авторам и не обязательно отражают позицию или политику Департамента по делам ветеранов США или правительства США. Авторы хотели бы поблагодарить F. Ли за полезные комментарии к более ранней версии этого текста.

Takahiro A. Kato¹, Shigenobu Kanba¹, Alan R. Teo^{2,4}

¹Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan;

²VA Portland Health Care System, HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care, Portland, OR, USA;

³Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA;

⁴School of Public Health, Oregon Health & Science University and Portland State University, Portland, OR, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Библиография

1. Kato TA, Kanba S, Teo AR. World Psychiatry 2018;17:105-6.
2. Wu AFW, Ooi J, Wong PWC et al. Lancet Psychiatry 2019;6:195-6.
3. Teo AR, Gaw AC. J Nerv Ment Dis 2010;198:444-9.
4. Teo AR, Fettes MD, Stufflebam K et al. Int J Soc Psychiatry 2015;61:64-72.
5. Hayakawa K, Kato TA, Watabe M et al. Sci Rep 2018;8:2884.
6. Teo AR, Stufflebam K, Saha S et al. Psychiatry Res 2015;228:182-3.
7. Malagon-Amor A, Martin-Lopez LM, Corcoles D et al. Psychiatry Res 2018;270:1039-46.

DOI:10.1002/wps.20705

Пересмотренное консенсуальное немецкое руководство по шизофрении, основанное на доказательной базе

Wolfgang Gaebel, Peter Falkai, Alkomiet Hasan. The revised German evidence- and consensus-based schizophrenia guideline. World Psychiatry 2020;19(1):117-19.

Немецкая ассоциация психиатрии, психотерапии и психосоматики (The German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, DGPPN) опубликовала пересмотренное национальное руководство по шизофрении¹.

Это руководство основано на консенсусной и доказательной базе в соответствии с методологическими критериями для клинических руководств, отвечающими наивысшему стандарту качества (S3) Постоянной комиссии руководств Немецкой ассоциации научных медицинских сообществ (the Standing Guideline Commission of the German Association

of Scientific Medical Societies, AWMF)². Стандарт S3 основан на научных данных: систематическом поиске и оценке литературы, оценке и адаптации доступных международных руководств высокого качества, а также научно обоснованный формальный консенсус посредством номинальных групповых процессов, конференций по структурированному консенсусу и возможного дополнительного использования метода Delphi².

Для пересмотра руководство было разбито на тематические модули, обновляемые членами Руководящей, Эксперт-

ной и Консенсусной групп Ассоциации. Тридцать восемь заинтересованных сторон, в том числе представители медицинских обществ и других ассоциаций из всех областей, занимающихся диагностикой, лечением и уходом за пациентами с шизофренией, групп защиты интересов пациентов и родственников, а также более 20 экспертов разных сопряженных дисциплин – были вовлечены в процесс.

Были созданы стандартизированные процедуры для решения всех потенциальных финансовых и нефинансовых конфликтов интересов. Руководство прошло несколько внутренних и внешних этапов пересмотра, включая этап консультации с общественностью. Руководство финансировалось DGPPN без какой-либо общественной, министерской или отраслевой поддержки. Руководящая группа подготовила в общей сложности 162 рекомендации и 8 заявлений. Документ находится в свободном доступе на веб-странице AWMF (www.awmf.org) в развернутой (на немецком языке) и краткой (на немецком и английском) версии.

Руководство состоит из семи модулей, охватывающих все области диагностики, ухода и лечения шизофрении. Модуль 1 описывает общие принципы лечения шизофрении, в то время как модуль 2 посвящен дифференциальной диагностике (включая редкие заболевания, такие как аутоиммунный психоз) и выявлению сопутствующих соматических заболеваний, которые потенциально увеличивают смертность. Модуль 3 описывает общие аспекты лечения, фокусируясь на разработке конкретных планов лечения, и подчеркивает необходимость совместного принятия решений.

Модуль 4 включает доступные лечебные вмешательства при шизофрении. Подмодуль 4a охватывает все аспекты фармакологического и биологического лечения с особым акцентом на предотвращение и лечение побочных эффектов. Подмодуль 4b фокусируется на психотерапевтических и психосоциальных вмешательствах и семейном уходе. Подмодуль 4c дает рекомендации по лечению в особых клинических условиях: при сопутствующих психических заболеваниях (например, депрессии, посттравматическом стрессовом расстройстве или обсессивно-компульсивном расстройстве), ажитации и агрессии, расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ (табак, алкоголь и каннабис), кататонии; детский и юный возраст, пожилой возраст; беременность и грудное вскармливание; а также рекомендации для лиц, подверженных риску развития психоза. Подмодуль 4d охватывает вопросы медицинской, социальной и профессиональной реабилитации.

Модуль 5 посвящен координации медицинской помощи и дает рекомендации для комплексного сотрудничества всех поставщиков услуг. Что наиболее важно, подготовлены рекомендации по необходимому укрупнению психиатрической больницы для гарантии оптимального лечения. Модуль 6 оценивает экономическую эффективность лечения, а модуль 7 охватывает контроль и управление качеством лечения и ухода.

Немецкое руководство дает рекомендации различной силы (А: мы рекомендуем; В: мы предлагаем; О: это может быть рассмотрено; ККР: хорошая клиническая практика/рекомендации экспертов), основанные на терминологии модифицированной градации оценки, разработки и определения качества рекомендаций (modified Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)³.

Примерами особенно важных рекомендаций являются следующие¹: а) предлагать регулярный мониторинг физического здоровья всем лицам с шизофренией; б) оценивать и классифицировать симптомы, типичные для сопутствующих заболеваний у каждого пациента с шизофренией; в) предложить магнитно-резонансную томографию каждому человеку с первым эпизодом шизофрении; д) предложить

краткосрочное и поддерживающее лечение антипсихотическими препаратами с использованием минимально возможной дозы для каждого человека с шизофренией; е) выбирать антипсихотическое лекарственное средство на основе профиля побочных эффектов; ф) определить продолжительность поддерживающего лечения на индивидуальной основе, предлагая возможность раннего прекращения лечения (например, для уменьшения бремени побочных эффектов), но также и длительного лечения на каждой стадии заболевания (для уменьшения вероятности рецидива); г) предлагать монотерапию клозапином, как только будет выявлено соответствие критериям устойчивости к лечению, и комбинированное лечение антипсихотическими препаратами, только если адекватный ответ не достигается при монотерапии тремя различными антипсихотическими препаратами, включая клозапин; h) предложить электросудорожное лечение при кататонии; i) предлагать психосоциальные вмешательства, физические упражнения и/или метформин (или топирамат) при увеличении веса; j) предложить когнитивно-поведенческую терапию (СВТ), психообразование и семейные вмешательства каждому человеку с шизофренией; k) разработать кризисные планы и усиленную терапию, чтобы избежать принудительных госпитализаций; l) предлагать в первую очередь СВТ, а не антипсихотические препараты лицам, подверженным риску развития психоза, и m) ждать две недели перед заменой антипсихотических препаратов в случае депрессивных симптомов, но также предлагать дополнительный антидепрессант в случае выраженного депрессивного синдрома. Эти примеры подчеркивают объем содержания руководства, но они не должны быть использованы в клинической практике без ознакомления с оригинальным текстом.

По сравнению с руководствами Национального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (the UK National Institute for Health and Care Excellence, NICE)⁴, немецкое руководство уделяет больше внимания конкретным сложным клиническим ситуациям и привлекает более широкий круг заинтересованных сторон, что повышает его репрезентативность и признание.

Мы планируем предоставить имеющиеся в настоящее время рекомендации по шизофрении, в том числе и наши, систематической проверке качества с использованием инструмента «Оценка руководств для исследований и определения качества» (the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE)⁵, как это было сделано в предыдущих версиях руководств⁵.

В будущем мы полагаем, что WPA и другие международные ассоциации, и заинтересованные стороны должны разработать международное высококачественное «основное руководство», основанное на наилучших имеющихся фактических данных и «нейтральном» международном консенсусе. Затем это руководство должно быть адаптировано к особым потребностям национальных систем здравоохранения национальными психиатрическими и другими смежными ассоциациями. Это могло бы улучшить глобальное обслуживание пациентов с шизофренией, гармонизировать лечение в разных странах и снизить нормативные затраты на развитие в каждой стране.

Wolfgang Gaebel¹, Peter Falkai², Alkomiet Hasan²

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, LVR-Klinikum Düsseldorf, HeinrichHeine-University Düsseldorf, Medical Faculty, Düsseldorf, Germany;

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Munich, Munich, Germany

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Библиография

1. German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics. S3-Leitlinie Schizophrenie. www.awmf.org.
2. German Association of the Scientific Medical Societies. Guidance manual and rules for guideline development. www.awmf.org.
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al. J Clin Epidemiol 2013;66:719-25.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
5. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Int Rev Psychiatry 2011;23: 379-87.

DOI:10.1002/wps.20706

Шизофрения как манипулятивное паразитарное проявление: можем ли мы собрать воедино кусочки эволюционной головоломки?

Martin Brüne. Schizophrenia as parasitic behavior manipulation: can we put together the pieces of an evolutionary puzzle?. World Psychiatry 2020;19(1):119-20.

Вызывает беспокойство тот факт, что диагноз шизофрении все еще связан с плохим прогнозом в отношении качества жизни и функционирования в обществе, и что ожидаемая продолжительность жизни людей с этим диагнозом снижается примерно на 14,5 лет по сравнению с населением в целом¹. За последние десятилетия ситуация изменилась незначительно, несмотря на интенсивные исследования в области разработки лекарств и психотерапии. Это требует свежих идей, касающихся этиологии расстройства для разработки новых подходов к лечению.

И хотя не вызывает сомнения, что шизофрения наследуется, десятилетия исследований не дали окончательный ответ относительно ее генетики. Одним из немногих воспроизводимых результатов является то, что гены, относящиеся к иммунологической компетентности, играют важную роль, особенно вовлеченные в главный комплекс гистосовместимости². Также неясно, почему предрасполагающие гены остаются в генофонде, несмотря на их пагубное влияние на размножение, что делает шизофрению «эволюционной загадкой»³.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что некоторые случаи шизофрении связаны с латентной инфекцией *Toxoplasma gondii*, протозойного агента, который, как известно, поражает теплокровных животных⁴. По сути, люди с антителами к *T. gondii* имеют в 2,7 раза повышенный риск развития шизофрении по сравнению с непораженными субъектами, и риск развития шизофрении, связанной с инфекцией, намного превышает риск, передаваемый каким-либо одним геном, предположительно вовлеченным в этиологию заболевания⁴. В свете цифр, свидетельствующих о том, что около двух миллиардов человек во всем мире инфицированы *T. gondii*, и наблюдений за тем, что риск заражения этим агентом зависит от генетической структуры главного комплекса гистосовместимости², существует явная необходимость изучения этих ассоциаций более подробно.

Репродуктивный цикл *T. gondii* сложен, и кошки являются основным хозяином для полового размножения. Фекалии кошек содержат ооцисты, которые могут инфицировать промежуточных хозяев оральным путем. Там произведенные бесполом путем брадизоиты перемещаются в мозг, сердце и другие органы, где создают кисты и остаются там до конца жизни хозяина. Репродуктивный цикл *T. gondii* замыкается, когда кошки питаются инфицированными животными.

T. gondii обладает потенциалом активно влиять на поведение промежуточного хозяина для его собственной репродуктивной выгоды. Например, грызуны, зараженные *T. gondii*, проявляют пониженную бдительность для хищников.

Поразительно, что зараженные крысы теряют свое врожденное качество избегания запаха мочи кошки. Вместо этого они, кажется, в «самоубийственной» манере, наоборот, приближаются к местам с выраженным запахом кошки (мочи), таким образом повышая риск быть съеденным.

Экспериментальные данные исследований на грызунах показывают, что паразит управляет допаминовой системой хозяина и воздействует на глутаматергические нервные пути, что полностью согласуется с преобладающими моделями нейротрансмиттеров шизофрении.

Но как быть с поведенческими проявлениями инфекции *T. gondii* у людей-хозяев? Может ли шизофрения рассматриваться как возможное фенотипическое выражение манипуляции паразитом? Фактически большинство исследователей считают, что человеческая инфекция является «случайностью» воздействия *T. gondii*⁴. Однако с эволюционной точки зрения можно утверждать, что генетически уязвимые ранние люди (и их предки) были потенциальной целью для того, чтобы стать промежуточным хозяином, как грызуны в настоящее время. Манипулирующее действие *T. gondii* на людей могло быть направлено на их исключение из социального сообщества, поскольку у стадных видов, таких как *Homo sapiens*, особи больше подвержены хищничеству, будучи изолированными от социальной группы⁶.

Следуя этой линии рассуждений, многие «основные» симптомы, связанные с шизофренией, подтверждают идею о том, что расстройство может быть фенотипическим коррелятом воздействия *T. gondii*, в конечном итоге способствующей социальной изоляции. Например, социальные когнитивные нарушения заставляют пациентов полагать, что у других есть злые намерения, уступая место параноидальным идеям, вызывающим социальную отчужденность или агрессию против предполагаемого противника, что в конечном итоге способствует маргинализации личности. Негативные симптомы, такие как аффективная сглаженность, апатия или абулия, приводят к отторжению от окружающих, и многие пациенты не воспринимают социальное взаимодействие как вознаграждение⁷. Вместе с тем предположить, что типичные признаки и симптомы, связанные с шизофренией, могли служить в прошлом биологическим интересам паразита, то есть способствовать хищничеству хозяина, заставляя человека покинуть социальное сообщество или быть исключенным из него.

Современные терапевтические подходы к шизофрении в основном зависят от антидопаминергического действия антипсихотических препаратов. Интересно, что некоторые антипсихотические средства обладают антипаразитарными свойствами из-за химического сходства с природными рас-

тельными средствами защиты от паразитов⁴. Это наводит на мысль, что эффективность лекарств при лечении шизофрении может быть частично связана с антипаразитарным эффектом лекарств. Однако доступные в настоящее время препараты против инфекции *T. gondii* не способны ослабить симптомы шизофрении.

Паразитическое манипулирование поведением широко распространено в природе, но недостаточно изучено как причинный фактор заболевания у людей. Это связано с тем, что знания о взаимодействии паразита с хозяином и других эволюционных аспектах, имеющих отношение к медицине, все еще не реализованы в учебных программах медицинских школ⁸. Таким образом, как врачи, так и фармацевтические компании не обращают внимания на предполагаемые механизмы паразитарного действия.

Тем не менее, если предпринять действия, чтобы развить вышеупомянутые эволюционные идеи, можно было бы увидеть шизофрению как наследственный «пережиток» со времени, когда ранние люди становились жертвами крупных кошачьих хищников. Дальнейшие исследования шизофрении могут больше сосредотачиваться на изучении связи между инфекцией *T. gondii*, клинической симптоматикой, способствующей социальной изоляции, и генетическими факторами, включающими главный комплекс гистосовместимости и другими иммунологически важными генами, такими как DISC1⁹, некоторые из которых были положительно отобраны во время эволюции человека.

В конечном итоге может оказаться, что существует вероятность лечить причину шизофрении, путем разработки новых антибиотиков против латентного токсоплазмоза, а не (или в дополнение к) повторяющихся попыток улучшить эпифеномены этого состояния.

Martin Brüne

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Ruhr-University Bochum, LWL University Hospital, Bochum, Germany

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К.

Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Parasite Immunol 2015;37:150-8.
3. Brüne M. Neurosci Biobehav Rev 2004;28:41-53.
4. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC et al. J Exp Biol 2013;216:99-112.
5. Howes O, McCutcheon R, Stone J. J Psychopharmacol 2015;29:97-115.
6. Tomasello M. Eur J Soc Psychol 2014;44:187-94.
7. Lee J, Jimenez AM, Reavis EA et al. Schizophr Bull 2019;45:620-8.
8. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.
9. Kano SI, Hodgkinson CA, Jones-Brando L et al. Mol Psychiatry 2020;25:194-205.

DOI:10.1002/wps.20637

Возможное учащение случаев пневмонии, в том числе с летальным исходом, при приеме клозапина в сравнении с другими антипсихотиками второго поколения

Jose de Leon, Emilio J. Sanz, G. Niklas Norén et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. World Psychiatry 2020;19(1):120-21.

В 2005 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) запросило предупреждение на вкладыше в упаковках антипсихотических препаратов второго поколения (second-generation antipsychotics, SGA), указывающее на то, что использование этих препаратов было связано с повышенной смертностью у пожилых людей с нарушениями поведения. Одной из причин смерти, упомянутой в отчете FDA, была пневмония.

С тех пор все больше данных свидетельствуют о том, что пациенты, принимавшие клозапин, особенно подвержены развитию пневмонии. В Тайване Hung et al.¹ обнаружили, что клозапин был единственным антипсихотическим препаратом, связанным с явным дозозависимым увеличением риска рецидивирующей пневмонии (скорректированное соотношение риска = 1,40), причем пациенты, повторно принимавшие препарат, имели более высокий риск, чем получавшие это только до исходной пневмонии. В 25-месячном ретроспективном исследовании, проведенном в США, пневмония возникла у 34% пациентов, принимавших клозапин (отношение шансов = 4,07 в сравнении с общей популяцией), в то время как значительного увеличения риска пневмонии при применении рисперидона не наблюдалось². В 12-летнем исследовании, проведенном в другой больнице США, пневмония была основной причиной госпитализации пациентов, принимавших клозапин (19% случаев)³.

Повышенный риск пневмонии от клозапина можно объяснить нарушениями глотания, характерными для всех SGA; повышенным риском седации и гиперсаливации на фоне приема; и не до конца понятными эффектами клозапина на иммунную систему⁴.

Пневмония во время лечения клозапином может быть, в частности, летальной. В британском исследовании, посвященном прекращению приема лекарств, пять случаев смерти от пневмонии были обнаружены среди 529 пациентов, принимавших клозапин, и ни одного среди 250 пациентов, получавших рисперидон длительного действия⁵. В датском реестре Rodhe et al.⁶ занимались исследованием миокардита, возникающего в течение 2 месяцев после 3262 случаев начала приема клозапина у амбулаторных больных. Ни один из 26 случаев смерти не был вызван миокардитом, в то время как пневмония стала причиной 7 смертей (2,1 на 1000 пациентов), что делает ее, безусловно, основной причиной смерти.

С 2002 года было опубликовано много случаев интоксикации клозапином во время пневмонии или других тяжелых инфекций. Систематический обзор литературы 2016 года выявил 40 случаев⁷. Воспаление высвобождает цитокины, ингибирующие основной метаболический фермент клозапина, CYP1A2, что повышает уровень клозапина. Клозапин имеет узкий терапевтический диапазон, и сильное воспаление при пневмонии может вызвать интоксикацию клозапи-

ном, что может привести к смерти, в дальнейшем увеличивая риск гиперсаливации, седации, аспирации или даже аритмии⁴.

Здесь мы предоставляем новые данные глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) VigiBase, которая получает спонтанно сообщаемые случаи подозреваемых побочных реакций лекарств из 134 стран мира и в настоящее время включает в себя почти 20 миллионов сообщений.

9 апреля 2019 года мы провели поиск сообщений о пневмонии в базе данных ВОЗ, связанных с клозапином и тремя другими SGA, наиболее часто используемыми в мире, – рисперидоном, кветиапином и оланзапином. Для клозапина мы обнаружили 4865 сообщений о пневмонии, что соответствует 3,5% всех сообщений о клозапине в базе данных и превышает 1195 ожидаемых, при условии что процент пациентов, применяющих клозапин, в общей выборке и выборке пациентов с пневмонией одинаков (0,9% сообщений, касающихся пневмонии). Стандартный статистический анализ этих данных, объединяющий статистическое сжатие и байесовские доверительные интервалы для наблюдаемого отношения к ожидаемому, указывает на устойчивую статистическую связь ($p < 0,001$). Более того, такая связь наблюдалась в отдельных анализах для всех возрастных групп взрослого населения в ряде стран: Северной и Южной Америке, Азии, Европе и Океании, что уменьшало вероятность ее возникновения из-за артефактов или дублирования случаев. Напротив, в VigiBase было меньше сообщений, чем ожидалось, для других SGA: 393 против 845 для рисперидона, 622 против 650 для кветиапина и 493 против 529 для оланзапина. Что еще более важно, число сообщений о пневмонии с летальными исходами было значительно выше для клозапина (1577), чем для других SGA (141, 105 и 147).

Поскольку 1577 летальных исходов от пневмонии оказались очень высоким показателем, мы сравнили этот результат с другими зарегистрированными летальными исходами, связанными с клозапином. Вторым сообщенным летальным исходом была остановка сердца – 943 случая. В 4775 случаях агранулоцитоза было зарегистрировано только 212 летальных исходов. Мы также обнаружили 144 смертельных исхода в 2694 сообщениях о миокардите.

Наш анализ базы данных ВОЗ выделяет пневмонию как возможную основную причину смерти пациентов, получающих клозапин, но необходимо рассмотреть альтернативные объяснения наблюдаемых моделей отчетности. Рисперидон, кветиапин и оланзапин назначаются гораздо чаще, чем клозапин во всем мире, но общее количество сообщений в VigiBase значительно выше для клозапина. Это может отражать более тщательный мониторинг пациентов, принимавших клозапин, хотя и не может объяснить более высокую долю сообщений о пневмонии, включая связанные с ними летальные исходы. С другой стороны, клозапин обычно используется у пациентов с большей устойчивостью к лечению, которые могут быть более тяжелыми, поэтому нельзя исключать, что эти пациенты подвержены большему риску развития пневмонии или смерти от нее⁴.

В литературе четко указывается, что длительное лечение клозапином реже ассоциируется со смертностью от всех причин, в сравнении с другими антипсихотиками⁸, но предотвращение смертельных исходов от пневмонии может еще больше снизить смертность, поскольку пневмония может

убивать гораздо больше пациентов, принимающих клозапин, чем агранулоцитоз или миокардит, которые выделены во вкладыше упаковки. Если другие исследования, особенно из надежных скандинавских реестров, подтверждают и дополняют датские данные о том, что пневмония начинается убивать пациентов в течение первых 2 месяцев лечения клозапином, может возникнуть необходимость в предупреждении об этом риске пневмонии во вкладыше упаковки клозапина.

До этого две простые меры могут помочь клиницистам снизить риск смертности у пациентов, принимающих клозапин во время пневмонии. Во-первых, пациентам и их семьям следует позвонить психиатру при подъеме температуры или появлении каких-либо явных признаков тяжелой инфекции пациента. Во-вторых, если у пациента повышенная температура или повышен уровень С-реактивного белка, врач должен обратить внимание на любые признаки интоксикации клозапином (седативный эффект, гиперсаливацию или миоклонус) и срочно измерить уровень клозапина (рано утром перед приемом лекарств), чтобы исключить интоксикацию клозапином. При отсутствии возможности быстро измерить концентрацию клозапина психиатр может рассмотреть вопрос о снижении дозы клозапина до тех пор, пока не исчезнет инфекция/воспаление.

Благодарность

Авторы обязаны национальным центрам, которые составляют Программу ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств и представляют отчеты для VigiBase. Однако выводы этого исследования не обязательно совпадают с выводами различных центров или ВОЗ.

Jose de Leon¹, Emilio J. Sanz², G. Niklas Norén³, Carlos De las Cuevas⁴

¹Mental Health Research Center at Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA;

²Department of Physical Medicine and Pharmacology, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain;

³Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden;

⁴Department of Internal Medicine, Dermatology and Psychiatry, School of Medicine, University of La Laguna, Canary Islands, Spain

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

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

Библиография

1. Hung GC, Liu HC, Yang SY et al. J Clin Psychiatry 2016;77:60-6.
2. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB et al. Int Clin Psychopharmacol 2017;32:155-60.
3. Leung JG, Hasassri ME, Barreto JN et al. Psychosomatics 2017;58:164-72.
4. Cicala G, Barbieri MA, Spina E et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12:219-34.
5. Taylor DM, Douglas-Hall P, Olofinjana O et al. Br J Psychiatry 2009;194:165-7.
6. Rohde C, Polcwiartek C, Kragholm K et al. Acta Psychiatr Scand 2018;137:47-53.
7. Clark SR, Warren NS, Kim G et al. Schizophr Res 2018;192:50-6.
8. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ et al. Schizophr Bull 2019;45:315-29.

DOI:10.1002/wps.20707

Раннее вмешательство при психозах в странах с низким и средним уровнем дохода: инициатива WPA

Singh S. P., Javed A. Early intervention in psychosis in low- and middle-income countries: a WPA initiative. *World Psychiatry* 2020;19 (1):122.

Специализированные ранние вмешательства при психозах (early intervention in psychosis, EIP) считаются «наиболее позитивным событием в области психиатрических услуг с начала оказания помощи населению»¹. Разработка и внедрение специализированных услуг EIP в странах с высоким уровнем дохода основывались на «гипотезе критического периода», которая утверждает, что неблагоприятные исходы психозов проявляются в первые 2–5 лет с момента манифестации расстройства², и отсутствия лечения на более длительный период (duration of untreated psychosis - DUP)³ связано с худшими результатами.

Концепция ранних интервенций включает в себя три парадигмы: настойчивая и высококачественная, основанная на фактических данных помощь, оказываемая командами специалистов при психозах первого эпизода; раннее выявление нелеченых случаев в сообществе (то есть сокращение DUP); и интервенции для молодых людей с клинически высоким риском (clinical high risk, CHR) – также известным как ультравысокий риск (ultra high risk, UHR)^{4,5} – развития психотического расстройства.

Самым убедительным доказательством преимуществ EIP по сравнению с обычным лечением являются лучшие клинические и функциональные результаты у тех, кто получает EIP-помощь⁶, а также EIP оказывается экономически выгодными⁷, в то время как перспектива применения специализированных интервенций для CHR/UHR для предотвращения психоза^{8,9} остается неясной.

Почти 80% всех пациентов с первым эпизодом психоза живут в странах с низким и средним доходом (СНСД), где медицинские услуги ограничены, и большинство людей не получают никакой психиатрической помощи¹⁰. Разрыв в доступе к психиатрической помощи – разница между количеством тех, кто нуждается в психиатрической помощи, и тех, кто ее получает¹¹, – чрезвычайно высок в СНСД. Без адекватного ухода многие люди с психотическими расстройствами в СНСД в итоге оказываются перенапряженными, отверженными или просто покинутыми.

Несмотря на затраты на нелеченые или недостаточно вылеченные психотические расстройства, нехватка ресурсов в СНСД (недостаточное финан-

сирование, отсутствие базовых услуг и нехватка подготовленных специалистов) приводит к тому, что невозможно создать специализированные службы EIP, даже если базовой психиатрической помощи не хватает.

Хотя «западные» модели помощи нельзя просто перенести в СНСД, необходима возможность включить принципы и «терапевтические компоненты» ранних интервенций в рутинные услуги психического здоровья в СНСД на всех уровнях оказания помощи – первичной (общественная), средней^{12,13} и на уровне специалистов высших учебных заведений (где они существуют).

Чтобы решить эту проблему, WPA создала экспертную международную консультативную группу для разработки приоритетов, руководств и рекомендаций для ранних интервенций в условиях СНСД. Первоначальная встреча состоялась в мае 2019 года в Ковентри, Великобритания.

На этом совещании небольшая группа экспертов достигла согласия по поводу потребностей и приоритетов, которые могли бы направлять разработку стратегий раннего вмешательства в СНСД в рамках существующих ограничений.

Группа достигла консенсуса по нескольким важным вопросам, а именно:

- Для практики ранних интервенций в СНСД необходим согласованный подход к здравоохранению с комплексными услугами, которые оказывают бесплатно.

- Принципы ранних интервенций могут быть интегрированы в уже существующие структуры здравоохранения в СНСД сообщества, являются динамичными объединениями с сильными сторонами, активами и неиспользованным потенциалом, особенно в форме социального капитала, возникающего из взаимосвязей, взаимности и сетей помощи, которые могут предложить инновационные возможности для интеграции психиатрической помощи в уже существующие пути поиска помощи.

- Такая интеграция должна происходить параллельно с просветительской деятельностью о психическом здоровье и кампании по борьбе со стигматизацией.

- Услуги должны быть ориентированы скорее на психоз в широком понимании (включая расстройства настро-

ния с психотическими симптомами), чем на узко определяемую шизофрению.

- Интервенции должны быть культурно адаптированы, целесообразны, доступны и приемлемы. Основным принцип должен заключаться в том, чтобы эффективные интервенции использовались с сохранением человеческого достоинства и с наименее жестким способом работы с пользователями услуг.

- Некоторые группы особенно уязвимы, такие как бездомные, молодые люди без поддержки семьи, группы мигрантов, спасающиеся от конфликта. Они заслуживают особого внимания.

WPA следует использовать свои возможности и сильные стороны для аргументации в пользу более широкого финансирования охраны психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода с целевыми компаниями по реформированию медицинской помощи на основе данных научных исследований.

Группа планирует провести более масштабное собрание в начале 2020 года, на котором будут согласованы и приняты официальные руководящие принципы и рекомендации в рамках инициативы WPA¹².

Swaran P. Singh¹, Afzal Javed², от имени WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis

¹Centre for Mental Health and Wellbeing Research, University of Warwick, Warwick, UK;

²President Elect, World Psychiatric Association
В WPA Expert International Advisory Panel также входят S. Borgwardt, M. Broome, R. Chithramohan, S. Farooq, P. French, J.O. Johannessen, R. Krishnadas, E. Iacoponi, S. Lawrie, P. Mallikarjun, S. Marwaha, C. Mohan, H.-J. Möller, S. Rathod, N. Sartorius, F. Schultze-Lutter, T.G. Schulze, A. Soghoian, N. Stefanis, A. Thampi и J. Walter.

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. The Schizophrenia Commission. The abandoned illness: a report from the Schizophrenia Commission. London: Rethink Mental Illness, 2012.
2. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Br J Psychiatry 1998;172(Suppl. 33):53-9.
3. Boonstra N, Klaassen R, Sytema S et al. Schizophr Res 2012;142:12-9.
4. Singh SP. Br J Psychiatry 2010;196:343-5.

5. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. World Psychiatry 2018;17:133-42.
6. Correll CU, Galling B, Pawar A et al. JAMA Psychiatry 2018;75:555-65.
7. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Br J Psychiatry 2019;215:388-94.
8. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. World Psychiatry 2018;17:196-209.
9. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. World Psychiatry 2018;17:107-8.
10. Farooq S. Br J Psychiatry 2013;202:168-9.
11. Patel V, Prince M. JAMA 2010;303:1976-7.
12. Rathod S, Pinninti N, Irfan M et al. Health Serv Insights 2017;10:1178632917694350.
13. Hanna F, Barbui C, Dua T et al. World Psychiatry 2018;17:367-8.

DOI:10.1002/wps.2070

Инициатива WPA по образованию, науке, публикациям и исследованиям (ESPRI): начало научных проектов в странах с низким и средним уровнем дохода

Schulze T. G. The WPA Education, Science, Publication, and Research Initiative (ESPRI): jumpstarting scientific projects in low- and middle-income countries. World Psychiatry 2020;19(1):123-4.

Основная задача WPA – способствовать развитию психиатрии и психического здоровья во всем мире. Неотъемлемым инструментом WPA для достижения этой цели является содействие окружающей среды, обеспечивающей современное обучение и исследования.

На уровне Исполнительного комитета WPA Секретариаты по образованию, научным публикациям и научным секциям тесно сотрудничают для создания и поддержки¹ этой среды. Поэтому новым проектом WPA стала Инициатива в области образования, науки, публикаций и исследований (Education, Science, Publication, and Research Initiative, ESPRI). Первоначально предложенная и концептуализированная секретариатом по научным секциям и далее разработанная и полностью одобренная всеми членами исполнительного комитета, теперь она стала совместной инициативой по стимулированию новаторских образовательных, издательских и исследовательских проектов в странах с низким и средним уровнем дохода (СНЧД).

Результаты проекта EMERALD по созданию новых систем психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода привели к тому, что мировое психиатрическое сообщество обратило внимание на различные проблемы, связанные с созданием стабильных служб охраны психического здоровья, передачей знаний и исследованиями^{2,3}. Но также они показали, как хорошо скоординированные сети заинтересованных сторон, деятельность по наращиванию потенциала и распространение информации могут привести к изменениям.

Инициатива WPA ESPRI призвана стимулировать научные аспекты этих сетей. Зная, что низкий уровень финансирования психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода является основным препятствием

для реализации многообещающих идей на практике, ESPRI стремится ускорить запуск проектов, предоставляя начальное финансирование исследовательским группам.

Эти проекты в идеале должны быть интегрированы и смогут помочь в дальнейшем развитии⁴⁻⁶ специальных образовательных программ. Заявители могут предложить любой исследовательский проект, который они хотели бы начать. Проекты могут быть на любую тему, от эпидемиологии до биологии или этики. Они могут предполагать сложную экспериментальную работу или быть в первую очередь исследовательскими проектами с обзором литературы, которыми WPA с удовольствием поделится^{7,8} с психиатрическим сообществом в целом.

Предлагаемые проекты в идеале должны соответствовать текущему Плану действий WPA⁹ и координироваться в тесном сотрудничестве с одним или несколькими научными секциями WPA. WPA призывает свои центры сотрудничества по возможности оказывать поддержку инициативе ESPRI. Междисциплинарные усилия и привлечение начинающих психиатров приветствуются. Хотя мы приветствуем и активную роль исследователей из не-СНЧД в предлагаемых проектах, мы просим, чтобы основные заявители ESPRI в основном базировались в учреждениях СНЧД.

На этом этапе WPA выделила сумму в 15 000\$ США, которая будет присуждаться трем проектам в год, причем первые проекты будут отобраны уже к концу 2019 года. Исполнительный комитет осознает тот факт, что первоначальная сумма в размере 5000\$ США не достаточна для реализации крупномасштабного или долгосрочного проекта, и, следовательно, одно из направлений будущей работы – получение большего финансирования. Однако ос-

новная идея ESPRI заключается не в том, чтобы обеспечить всестороннее финансирование, а в том, чтобы собрать деньги для запуска пилотного проекта или исследования для поддержки концепции.

Предполагается, что начальные фонды ESPRI будут соответствовать средствам, которые заявители смогли бы получить через свои соответствующие учреждения, национальные и/или международные финансирующие организации, правительственные учреждения, неправительственные организации и/или промышленность. Эти соответствующие средства не обязательно должны быть денежными, но также могут быть услугами: персонал, помещение или материально-техническое обеспечение, эквивалентное, по крайней мере, 5000\$ США.

Идея получения средств в натуральной форме вместо денежной поддержки была разработана в ходе дискуссий с психиатрами из Африки на Региональном конгрессе WPA, проходившем в Аддис-Абебе, Эфиопия, в ноябре 2018 года. Эта идея позволяет учитывать дефицитные финансовые ресурсы в СНЧД. Кроме того, обеспечение соответствия услуг данной денежной сумме потребует активизации вышеупомянутых сетей заинтересованных сторон и, таким образом, само по себе станет дополнительным преимуществом для развития инфраструктуры психического здоровья в соответствующей стране или регионе.

Поскольку WPA стремится минимизировать материальное бремя для заявителей, мы ввели простую процедуру подачи заявок. Кандидатов на получение ESPRI просят предоставить одностороннее предложение с изложением идеи проекта, резюме каждого главного исследователя (в общей сложности до пяти) на двух страницах, подтверждение соответствия средств, подтверждение

со стороны Председателя, по крайней мере, одной научной секции WPA и утверждение местного комитета по этике исследований, если это возможно.

До тех пор, пока страница ESPRI не будет добавлена на веб-сайт WPA, пакет заявок должен быть отправлен по электронной почте в Секретариат WPA. Проект должен быть завершен в течение трех лет, начиная с момента выделения средств. Ежегодно должны отправляться отчеты с изложением прогресса исследования и масштабом используемого финансирования. Публикации, основанные на результатах исследований, должны подтверждать финансирование, предоставляемое WPA.

Предложения оценит комитет, включающий до десяти членов из научных секций WPA. Кандидатам, чьи предложения не выберут для финансирования, комитет сможет рекомендовать повторно представить пересмотренное предложение.

Исполнительный комитет WPA с нетерпением ожидает получения большо-

го количества предложений высокого качества, демонстрирующих инновационный потенциал психиатров и экспертов в области здравоохранения в СНСД. Мы искренне верим, что исследования в СНСД и по темам, связанным с СНСД, должны быть начаты и проведены исследователями с глубокими знаниями соответствующей страны или региона или теми, кто проживает непосредственно в данном регионе.

Новая ключевая программа WPA ESPRI ориентирована на этих исследователей. Она призвана минимизировать, если не получится преодолеть, первоначальные инфраструктурные, логистические или финансовые барьеры. Мы также надеемся, что ESPRI привлечет внимание частных или корпоративных инвесторов, заинтересованных в поддержке современных глобальных исследований в области психического здоровья за пределами традиционных и хорошо финансируемых исследовательских институтов в странах с высоким уровнем дохода.

Thomas G. Schulze^{1,2}

¹WPA Secretary for Scientific Sections; ²Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. Schulze TG. World Psychiatry 2018;17:373-4.
2. Chisholm D, Docrat S, Abdulmalik J et al. BJPsych Open 2019;5:e68.
3. Ayuso-Mateos JL, Miret M, Lopez-Garcia P et al. BJPsych Open 2019;5:e72
4. Ndeti D, Nyamai D. Int Rev Psychiatry (in press).
5. Torales J, González I. Int Rev Psychiatry (in press).
6. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. World Psychiatry 2019;18:243-4.
7. Botbol M. World Psychiatry 2019;18:242-3.
8. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2019;18:239.
9. Herrman H. World Psychiatry 2019;18:368-9

DOI:10.1002/wps.20709

Веб-сайт WPA: новые функции, удобные для пользователя

Kallivayalil R.A. The WPA website: newer user-friendly functions. World Psychiatry 2020;19(1):124.

Веб-сайт WPA (www.wpanet.org) был переработан и начал работать, оснащенный новыми функциями, с мая 2019 года. Сайт теперь имеет ряд функций, которые делают его инструментом, полезным и дружелюбным к пользователю. Некоторые из этих нововведений описаны ниже.

Во-первых, веб-сайт теперь будет способен использовать новые разработки на регулярной основе. Система будет постоянно обновляться до версий с последними технологическими усовершенствованиями. Мы используем своего рода подход «выбери и смещай», который позволяет нам добавлять наиболее полезные возможности для наших посетителей и отказаться от тех, которые таковыми не являются. Например, мы добавили надежную систему поиска и возможность перевести на несколько языков. Сайт использует простую, интуитивно понятную навигационную систему, которая позволяет пользователям находить содержание, которое им нужно, различными путями¹⁻³.

По данным «Google Аналитики» у нас примерно 150 посетителей нашего сайта за сутки. Большинство из этих посетителей из США. В первую пятерку стран, использующих наш сайт, вхо-

дят США, Бразилия, Индия, Великобритания и Австралия. Из людей, посещающих наш сайт, примерно 85% являются новыми посетителями и 15% являются постоянными посетителями. Пользователь просматривает 4–5 страниц нашего сайта за посещение.

Пик посещений происходит после рассылки писем Секретариатом WPA. Мы также наблюдали огромный всплеск посещений (что неудивительно) во время Всемирного конгресса психиатров, состоявшегося в Лиссабоне в августе 2019 года, более 1500 посещений за три полных дня конгресса.

На нашем сайте примерно 10% посетителей используют кнопку поиска, чтобы найти то, что они хотят. Остальные используют навигацию. Это хороший знак, так как означает, что люди могут найти то, что им нужно, используя только навигацию.

Большинство посетителей нашего сайта ищут информацию о собраниях, за этим следуют публикации (около половины переходят на World Psychiatry). Затем следуют запросы, ориентированные на научные разделы (в основном запросы на вступление), новости и, наконец, обучение⁴⁻¹⁰. У нас в среднем 1–2 запроса на вступление и добавление в рассылку каждый день.

Для дальнейшего улучшения сайта мы работаем на данный момент над несколькими новыми функциями. Мы близки к запуску всех наших анкет для встреч со спонсорами и продолжения медицинского образования (СМЕ) в режиме онлайн. Это означает, что пользователям больше не нужно скачивать и заполнять формы вручную, потом сканировать их и отправлять в Секретариат WPA с различными приложениями. Вместо этого они смогут просто заполнить их в электронном виде, загрузить любые вложения и предоставить все в одной вессии. Очевидно, это также будет иметь большие преимущества и с другой стороны, так как Секретариату WPA больше не придется управлять всем вручную.

Мы также близки к запуску функции онлайн-платежей, которая позволит производить платежи непосредственно в Секретариат через веб-сайт (для оплаты собраний, запросов СМЕ и подписок участников). Мы создаем наши образовательные страницы, чтобы гарантировать, что все наши образовательные ресурсы доступны через одну центральную точку. Это одна из самых важных работ и в перспективе станет действительно полезным инструментом для наших членов и других заинтересованных сторон.

Новый формат сайта обеспечивает наличие самой актуальной информации в наших руках. Это позволяет нам добавлять новости, как только что-то происходит, и обеспечить посетителей более интерактивным опытом. Это новое начинание, так как мы работаем за кулисами, добавляя больше материалов и более точно его таргетируя, чтобы каждый пользователь мог найти интересующую его информацию, и включая все более и более автоматизированные процессы.

Мы надеемся, что наша совместная работа сделает сайт WPA инструмен-

том, сопровождающим инновационные изменения в психиатрии и психическом здоровье.

Roy Abraham Kallivayalil

WPA Secretary General

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. Hertman H. World Psychiatry 2019;18:368-9.
2. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2019;18:239.
3. Kallivayalil RA. World Psychiatry 2018;17:2389.

4. Botbol M. World Psychiatry 2019;18:242-3.
5. Schulze TG. World Psychiatry 2018;17:373-4.
6. Ng RMK. World Psychiatry 2018;17:374-5.
7. Adler Cohen MA, Makurumidze G, Pereira LF et al. World Psychiatry 2019;18:240-1.
8. Giordano GM, Borgwardt S. World Psychiatry 2019;18:241-2.
9. Monteleone AM, Fernandez-Aranda F, Voderholzer U. World Psychiatry 2019;18:369-70.
10. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.

DOI:10.1002/wps.20710

Заявление о позиции WPA о здравоохранении в тюрьмах

Forrester A., Piper M. The WPA's prison health position statement and curriculum. World Psychiatry 2020;19(1):125.

Основная цель WPA – работать на глобальном уровне, в соответствии с Мадридской декларацией¹, чтобы обеспечить психиатрической помощью и лечением тех, кто в этом нуждается. Особое значение это имеет для людей из уязвимых или маргинальных групп и тех, кто сталкивается с неэтичным или несправедливым уходом^{2,3}.

Люди в тюрьме – одна из таких групп. По всему миру их число оценивается более чем в 11 млн, это цифра, выросшая на 24% с 2000 года⁴. Как известно, у этих людей выше распространенность физических и психических расстройств, чем у населения в целом, а также высокий уровень самоубийств и повышенная смертность даже после освобождения из-под стражи⁵.

Хотя права человека в тюрьмах должны защищать международные инструменты, основанные на документах по правам человека^{6,7}, они нарушаются во многих государствах по всему миру. Эти нарушения, которые могут вызывать или усугубить физические и психические расстройства, могут принимать различные формы. Они могут включать чрезмерное время в заключении до суда, антисанитарные или негигиеничные условия, перенаселенность, физическое и сексуальное насилие, не проверяемое и неконтролируемое насилие, неадекватную медицинскую помощь, чрезмерное одиночное заключение, телесные наказания и использование смертной казни^{8,9}.

Учитывая опасную ситуацию, с которой сталкиваются многие заключенные по всему миру, и частую неспособность государств исправить нарушения прав человека там, где они суще-

ствуют, заявление о позиции WPA в этой области является своевременным и необходимым. Мы работали с коллегами с пяти континентов, чтобы сформулировать эту позицию, составить заявление, которое направит практику в этой области, а также составить курс для облегчения обучения студентов-медиков, работников здравоохранения и тюрем¹⁰.

WPA твердо верит в обеспечение тюрем справедливой и этичной системой здравоохранения и не терпит бесчеловечное и унижающее достоинство лечение, которое регулярно встречается в этой области. Поэтому нами были приняты следующие фундаментальные позиции:

- WPA ожидает, что все правительства ясно представляют себе цели принудительного тюремного заключения и гарантируют, что любое лишение свободы разумно, пропорционально, порядочно и гуманно. Здоровье не должно ухудшаться и плохое состояние здоровья не должно усугубляться вследствие условий содержания под стражей.

- WPA поддерживает специалистов в области психического здоровья в их работе в тюрьмах – это особенно важно в случае любой неблагоприятной или неуместной дискриминации, любых препятствий и помех для их практики этичной медицины или в необходимости высказываться о каких-либо значительных недостатках.

- WPA ожидает, что люди в тюрьме, которые социально, физически и умственно уязвимы, должны иметь доступ к реабилитационным услугам, позволяющим им вести целенаправленную и экономически целесообразную

жизнь на свободе, избегая в дальнейшем преступной деятельности.

- WPA выступает за то, что люди в тюрьме во всем мире должны иметь своевременный доступ к тому же диапазону, количеству и уровню психиатрических услуг, которые доступны для всех людей в обществе.

- WPA считает точную диагностику и лечение плохого состояния здоровья среди людей в тюрьме обязательными, так как это служит укреплению здоровья и благополучия.

- WPA признает высокий уровень проблем с психическим и физическим здоровьем, а также употреблением наркотических веществ у людей в тюрьме. Учитывая высокую распространенность заболеваний, при заключении под стражу должен быть предоставлен скрининг здоровья, а эффективная оценка психического здоровья и лечение должны быть легко доступны.

- WPA понимает, что роли здравоохранения и правосудия могут конфликтовать. Поэтому медицинские работники и практики в идеале должны функционировать независимо от системы уголовного правосудия и поддерживаться системой здравоохранения.

- WPA придерживается четкого мнения о том, что медицинские работники никогда не должны участвовать в наказании, бесчеловечном или унижающем достоинство лечении или пытках.

- WPA ожидает, что Билль о правах людей с психическими заболеваниями и законопроект прав детей и молодежи с психическими заболеваниями будут применяться в равной степени к людям в тюрьме так же, как ко всему обществу.

• WPA считает, что для обеспечения возможности оптимального функционирования тюремной системы здравоохранения нужно обеспечить независимый мониторинг тюремных и медицинских стандартов, с надежной системой обратной связи. Необходимо узнать и принять во внимание нужды уязвимых групп, таких как женщины, беременные женщины, люди с умственной инвалидностью и лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендерные персоны.

Andrew Forrester^{1,2}, Mary Piper²

¹Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ²University of Manchester, Manchester, UK

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)
Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. World Psychiatric Association. Madrid Declaration on ethical standards for psychiatric practice. Madrid: World Psychiatric Association, 1996.
2. Herrman H. World Psychiatry 2018;17:236-7.
3. Herrman H. World Psychiatry 2019;18: 113-4.
4. Walsley R. World prison population list, 12th ed. London: Institute for Criminal Policy Research, 2018.
5. Fazel S, Baillargeon J. Lancet 2011;377: 956-65.
6. United Nations General Assembly. The UN standard minimum rules for the treatment of prisoners (the Nelson Mandela Rules). New York: United Nations General Assembly, 2015.
7. Naylor B. Prison Serv J 2016;227:17-22.
8. Human Rights Watch Prison Project. Human rights abuses against prisoners. <https://www.hrw.org>.
9. Zinger I. Can J Criminol Criminal Justice 2006; 48:127-40.
10. Forrester A, Piper M, Chadda R et al. World Psychiatric Association prisoner mental and public health care curriculum. Geneva: World Psychiatric Association, 2017.

DOI:10.1002/wps.20711

Концептуальная работа по продвижению психиатрического и нейронаучного опыта: доклад Секции WPA «Философия и гуманитарные науки в психиатрии»

Staden W., Fulford K.W.M., Wong M. Conceptual work to advance psychiatric and neuroscientific sophistication: a report by the WPA Section on Philosophy and Humanities in Psychiatry. World Psychiatry 2020;19(1):126-7.

В течение последних нескольких десятилетий психиатрия значительно развилась благодаря достижениям нейронауки. Однако, эти открытия в том числе обнаружили множество сложностей, что отражается, к примеру, в текущих спорах о психиатрической классификации¹. Планка концептуального усложнения психиатрии, которая должна учитывать эти теоретические и клинические сложности, растет.

Физика была в похожей ситуации. Последовавший за этим переход к концептуальным инструментам сделал возможным появление новых объяснительных теорий и открыл новые горизонты². Точно так же психиатрия сейчас пересматривает свои концептуальные основы, сотрудничая с нейронаукой, для разрешения возникших сложностей. К слову, на философском факультете Оксфорда многие сотрудники работают в физике или в психиатрии и когнитивной нейронауке.

В данной статье сообщается о прогрессе в этом направлении, которым в последнее время занималась Секция WPA по философии и гуманитарным наукам в психиатрии. Мы подчеркиваем международный характер движущей силы, стоящей за прогрессом как в теоретической работе, так и в клинической практике.

Секция WPA по философии и гуманитарным наукам в психиатрии тесно связана с Международной сетью по фило-

софии и психиатрии (INPP), состоящей из 43 национальных ассоциаций. С 1994 года ИАЭС провела 20 международных конференций на пяти континентах, большинство из которых были одобрены WPA и Секцией. 20-я Международная конференция была проведена в Гонконге в 2018 году, а 21-я Международная конференция 22–24 октября 2019 года в Варшаве в Польше.

За последние 25 лет огромный корпус научных статей был создан в рецензируемом международном журнале «Философия, Психиатрия и Психология» (*Philosophy, Psychiatry & Psychology*, Johns Hopkins University Press.), опубликованном издательством Университета Джонса Хопкинса.

Кроме того, с 2003 года издательство Оксфордского университета опубликовало более 50 книг из серии «Международные перспективы в области философии и психиатрии», в том числе «Оксфордский учебник философии и психиатрии», «Оксфордский справочник по философии и психиатрии» из 73 глав, и «Оксфордский справочник по философии и психоанализу». Все эти тома имеют международный охват, отражают богатые традиции мысли и практики, делая их доступными для развития психиатрии во всем мире.

Члены Секции внесли свой вклад в эти и другие издательские инициативы и как редакторы, и как авторы. В на-

стоящее время Секция поддерживает создание тома «Международные перспективы основанной на ценностях практики: разбор случаев и комментарии», который скоро опубликует Springer Nature.

Из огромного количества международных научных публикаций, упомянутых выше, многое можно понять о специфике теоретического и практического прогресса, который рождается в партнерстве между эмпирической и концептуальной работой в психиатрии. Здесь мы выделим два примера: один – диагностическая классификация и другой – практический подход, основанный на навыках, применяемый не только в психиатрии, но и в остальной медицине.

Вступительное слово с недавнего форума *World Psychiatry*³ и набор комментариев к нему – это прекрасный пример того, как эмпирическая и концептуальная работа объединяются в диагностической классификации психопатологии. Имеющие клиническую философскую подготовку, авторы вступительного документа представляют собой консорциум, работающий над иерархической таксономией психопатологии (Hi-TOP). Несмотря на акцент на количественной оценке, эта статья многое дает концептуальной работе. Например, в ней описывается иерархия как ряд от более общих и широких к более конкретным и узким понятиям.

Кроме того, подчеркивается необходимость разработки стратегии «разбирать сходства и различия» и необходимость «согласованности в осмыслении всей широты предмета», так как «частичная классификация была бы ограничена и не отображала бы всю картину».

В заголовке статьи есть прямое указание, что его тема концептуальна. Комментарии, некоторые из которых принадлежат членам нашей Секции, уточняют предпосылки, сильные и слабые стороны статьи. Комментарии направлены непосредственно на концептуальную работу: уточнение применяемых концепций и обоснований, особенно там, где сложность материала делает достижение ясности довольно сложной задачей, как и в случае классификации психопатологии.

Второй пример: строгая концептуальная работа, которая привлекла философскую теорию ценности, чтобы сформулировать ценностные сложности в психиатрии⁴. Это привело к развитию нового основанного на навыках подхода к работе со сложными и противоречивыми ценностями в здравоохранении, который сейчас называют ценностно ориентированной практикой (ЦОП/ВБР). Ценностно ориентированная практика тесно сотрудничает с научно обоснованной практикой: это связывает науку с людьми⁵. Хотя первоначально ЦОП разработана в психиатрии, сейчас она используется и в остальной медицине: например, ведущая дисциплина в Центре ценностной практики в Оксфорде – это хирургия. Это означает, что психиатрия была лидером для остальных дисциплин о том, как справляться на практике с возникающими вместе с научными достижениями выборами (и ценностями, направляющими эти выборы).

ЦОП тесно сотрудничает не только с доказательной практикой, но и с целым рядом других способов работы с ценностями в медицине. Например, с такими знакомыми дисциплинами, как этика, медицинское право и экономика здравоохранения, а также новые области, такие как анализ решений. ЦОП добавляет к этому растущий инструментальный методов конкретным и ярко выраженным фокусом на уникальности индивидуальных ценностей. Это особенно важно в психиатрии, где ЦОП становится ключом к процессам создания общности, надежды, идентичности, смыслов и расширения возможностей⁶, и где он был широко одобрен через разработки в законодательстве о правах человека и медицинском праве⁷.

ЦОП является примером того, как сотрудничество концептуальных и эмпирических исследований принесло концептуальные ресурсы для поддержки психиатрии и других дисциплин в их клинической практике. ЦОП берет свое начало из концептуального анализа, но похожее сотрудничество видно в работе членов Секции, которые привлекали различные философские традиции, в том числе феноменологию, этику, африканские и азиатские философии.

Инклюзивное сотрудничество отражено, например, в недавнем Оксфордском справочнике феноменологической психопатологии⁸ и в Оксфордском справочнике по этике психиатрии⁹ – двухтомник, к которому приложило руку 149 авторов со всего мира, охватывающий, в дополнение к большей части стандартного канона психиатрической этики, новаторские сферы, необходимые для взаимодействия с разнообразием ценностей, вызванным научными достижениями международной психиатрии.

**Werdie van Staden¹,
Kenneth W.M. Fulford²,
Michael Wong³**

¹Centre for Ethics and Philosophy of Health Sciences and Department of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, Pretoria, South Africa;

²St. Catherine's College, University of Oxford, Oxford, UK;

³Department of Psychiatry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, University of Hong Kong, Hong Kong, China

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. Maj M. World Psychiatry 2018;17:121-2.
2. Butterfield J, Earman J (eds). Philosophy of physics, Part A. Amsterdam: Elsevier, 2007.
3. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. World Psychiatry 2018;7:282-93.
4. Fulford KWM, Van Staden CW. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps R et al (eds). Oxford handbook of philosophy and psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2013:385-412.
5. Peile E, Carroll H, Fulford KWM. Essential values-based practice: clinical stories linking science with people. Cambridge: Cambridge University Press, 2012.
6. Slade M, Amering M, Farkas M et al. World Psychiatry 2014;13:12-20.
7. Herring J, Fulford KWM, Dunn M et al. Med Law Rev 2017;25:582-603.
8. Stanghellini G, Broome M, Fernandez AV et al (eds). Oxford handbook of phenomenological psychopathology. Oxford: Oxford University Press, 2019.
9. Sadler JZ, Van Staden CW, Fulford KWM (eds). Oxford handbook of psychiatric ethics. Oxford: Oxford University Press, 2015.

DOI:10.1002/wps.20690

Психиатры, начинающие карьеру, – история, 2020 год и будущее

Pinto da Costa M. Early career psychiatrists – history, 2020 and beyond. World Psychiatry 2020;19(1):127-8.

Поддержка WPA психиатров, начинающих карьеру, началась в 1999 году, когда несколько стипендиатов были приглашены посетить Всемирный конгресс психиатрии в Гамбурге, что стало началом Сети стипендиатов Конгресса WPA.

В 2003 году Исполнительный комитет WPA создал Совет молодых психиатров, ориентированный на всех обучающихся и начинающих психиатров, зарегистрированных в национальных психиатрических ассоциациях. Позд-

нее, в 2009 году, он был реорганизован в Совет начинающих психиатров WPA с одним представителем, назначаемым на трехлетний срок каждым Общественным членом WPA. Под руководством А. Fiorillo Совет был разделен на пять географических областей: Европа I, Европа II, Азия/Австралия, Африка и Ближний Восток и Америка^{1,2}.

Поскольку Совет не продолжил существование после своего первого трехлетнего периода, некоторое время начинающие психиатры не имели официаль-

ной организации в WPA. В 2014 году группа молодых психиатров предложила создать Секцию начинающих психиатров WPA для обеспечения непрерывной поддержки со стороны WPA.

В 2015 году была создана Секция начинающих психиатров WPA под руководством Х. Эль Холи и совета из шести человек из разных регионов мира. В 2017 году было избрано новое руководство Секции, которое расширило состав Совета до восьми человек, представляющих разные регионы мира: За-

падная Европа, Восточная Европа, Северная Африка и Ближний Восток, Южная Африка, Северная Америка, Южная Америка, Азия, Австралия и Новый Зеландия. Хотя название секции представлено как «Психиатры, начинающие карьеру», этот термин является всеобъемлющим, поскольку он представляет и поддерживает как интернов и ординаторов, так и психиатров в начале карьеры (до семи лет после получения квалификации в области психиатрии), и нет никаких возрастных ограничений или финансовых затрат для участия в Секции.

В начале этого трехлетнего периода мы поделились своими взглядами как начинающие психиатры о будущем психиатрии³. Затем в сотрудничестве с Международной федерацией студентов-медиков (IFMSA) мы провели опрос среди студентов-медиков по всему миру, изучавших психиатрическую программу во время получения медицинского образования⁴, при поддержке секретаря WPA по образовательной программе⁵.

Мы также проводим Всемирный опрос по психотерапии, целью которого является дальнейшее понимание того, как психотерапия включена в психиатрическую подготовку в разных странах по всему миру, и какой объем доступа к ней имеют слушатели. Кроме того, в дополнение к работе целевой группы WPA «Утечка мозгов»⁶, Секция проводит последующее исследование «Утечка мозгов»⁷ в сотрудничестве с Европейской федерацией психиатрических стажеров (EFPT). У нас есть доступ к психиатрам и стажерам по всему миру, и мы можем выяснить их характер миграции, а также причины остаться или покинуть свою страну.

На самом деле, в медицинской сфере мобильность растет на разных уровнях, от пациентов до медицинских работников, что повышает потребность в межкультурном обучении для соответствия глобальным компетенциям в области здравоохранения. Тем не менее, хотя стажировки за рубежом представляют интерес для многих, некоторые коллеги сталкиваются с трудностями в получении доступа к таким возможностям за границей. Таким образом, Секция начинающих психиатров WPA предложила программу обмена в сфере компетенций WPA. Это будет инновационный проект, поскольку в настоящее время не существует все-

мирной программы обмена опытом для психиатров, поддерживающей мобильность на разных континентах мира. Эти всемирные обмены позволят участникам вовлечься в клиническую, исследовательскую или преподавательскую деятельность за рубежом, узнавая об (очень) отличающейся образовательной программе или (очень) отличающейся системе психического здоровья. Это позволит начинающим психиатрам приобрести межкультурные компетенции, получить осведомленность о различных проявлениях болезней и доступных методах лечения. Такой новый опыт будет стимулировать рост сети профессиональных контактов, а также установление сотрудничества и новых партнерских отношений.

Еще одной уникальной возможностью собрать вместе коллег со всего мира стал 3-й Всемирный конгресс начинающих психиатров, организованный Секцией совместно с Тунисской ассоциацией молодых психиатров *Jeunes Psy*. Выдающиеся докладчики обсуждали будущее психиатрии вместе с начинающими психиатрами. Эта встреча стала вдохновляющим событием, укрепившим глобальную сеть молодых психиатров. При поддержке WPA наша Секция стремится содействовать профессиональному развитию начинающих психиатров во всем мире, предлагая своим коллегам различные возможности. Во-первых, начинающие психиатры играют активную роль в организации Всемирного конгресса психиатров, и после Конгресса в Берлине в 2017 году был создан Консультативный комитет начинающих психиатров. У Всемирного конгресса есть несколько новаторских сессий для молодых психиатров, которые способствуют дальнейшему взаимодействию посредством использования технологий (таких как трехминутное соревнование WPA, а в последнее время – Цифровой интерактивный театр). Кроме того, WPA выдает стипендии на поездки, поддерживая участие начинающих психиатров во Всемирном конгрессе.

Примечательно, что WPA предоставила многим молодым психиатрам возможность выступить на Всемирном психиатрическом конгрессе, и для некоторых это был их первый доклад, и сделанный сразу на международном мероприятии. Кроме того, несколько коллег выступили с докладами на ре-

гиональных или тематических собраниях WPA по всему миру. Многие члены нашей Секции также являются членами других научных секций WPA, способствуя развитию сотрудничества между секциями^{8,9}.

Мы постоянно информируем наших участников о таких возможностях и приглашаем на наши мероприятия, информация о которых публикуется на наших страницах в социальных сетях (Twitter и Facebook), в нашей рассылке и информационном бюллетене Секции, который также содержит статьи, написанные нашими членами и сотрудниками.

Масштаб Секции начинающих психиатров WPA заметно увеличился: в ней участвуют сотни членов с разных континентов. Исключительная ценность WPA – это уникальная возможность учитывать разнообразие психиатрии, географическое и культурное, в теориях и на практике. Мы видим, что во всем мире молодые психиатры гордятся тем, что их объединяют и поддерживают в WPA. Объединение сил и энергии и ранний старт профессиональной карьеры бесценны для психиатрии и дают надежду на ее светлое будущее.

Mariana Pinto da Costa

Unit for Social and Community Psychiatry, Queen Mary University of London, London, UK; Institute of Biomedical Sciences Abel Salazar, University of Porto, Porto, Portugal; Hospital de Magalhães Lemos, Porto, Portugal

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Библиография

1. Fiorillo A, Lattova Z, Brahmabhatt P et al. *World Psychiatry* 2010;9:62-3.
2. Fiorillo A, Pinto da Costa M, Nakamae T et al. *Middle East Curr Psychiatry* 2016;23:3-9.
3. Pinto da Costa M, Palavra IR, Fung P et al. *Lancet Psychiatry* 2018;5:15-6.
4. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. *World Psychiatry* 2019;18:243-4.
5. Ng RMK. *World Psychiatry* 2018;17:374-5.
6. Gureje O, Hollins S, Botbol M et al. *World Psychiatry* 2009;8:115-8.
7. Pinto da Costa M, Giurgiuc A, Holmes K et al. *Eur Psychiatry* 2017;45:174-81.
8. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
9. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.

DOI:10.1002/wps.20712

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»**

