

# Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 22, Номер 3



Октябрь 2023

## ОТ РЕДАКТОРА

Понимание депрессии за пределами дихотомии «разум – тело» 349  
Mario Maj

Проблемы определения и лечения терапевтически резистентной депрессии в научных исследованиях и практике 350  
Maurizio Fava

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Жизнь с депрессией: от личного опыта болезни до экспертного мнения 352  
Paolo Fusar-Poli, Andrés Estradé, Giovanni Stanghellini et al.

Коморбидность большого депрессивного расстройства и соматической патологии: развернутый обзор эпидемиологии, механизмов взаимодействия и клинической тактики ведения пациентов 366  
Michael Berk, Ole Köhler-Forsberg, Megan Turner et al.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Социальная помощь лицам с психическими заболеваниями: проблемы, возникшие в 2020-х годах, и соответствующие рекомендации 289  
Norman Sartorius

Семейное психообразование на ранних стадиях расстройств аффективного и психотического спектра 390  
David J. Miklowitz

Вывести психологические вмешательства на первый план в первичном звене здравоохранения 392  
Mark van Ommeren, Sian Lewis, Edith van't Hof, Kenneth Carswell

Проблемы повышения грамотности населения в области психического здоровья 393  
Claire Henderson

## ФОРУМ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНАЯ ДЕПРЕССИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ВЫЗОВЫ

Терапевтически резистентная депрессия: определение, распространенность, методы выявления, ведения и исследования 396  
Roger S. McIntyre, Mohammad Alsuwaidan, Bernhard T. Baune et al.

## КОММЕНТАРИИ

Последние достижения в области лечения терапевтически резистентной депрессии: опыт сорока лет 416  
Michael E. Thase

Проблема терапевтически резистентной депрессии требует упорных размышлений 417  
Gordon Parker

Проблемы исследования терапевтически резистентной депрессии: взгляд клинициста 419  
A. John Rush

Нужна ли психотерапия для лечения терапевтически резистентной депрессии? 421  
Myrna M. Weissman

От терапевтической резистентности к последовательному лечению депрессии 422  
Pim Cuijpers

Многогранность терапевтически-резистентной депрессии: предостережения и перспективные направления 424  
Toshi A. Furukawa

Психоделический опыт и терапевтически-резистентная депрессия 425  
Guy M. Goodwin

Терапевтически резистентная депрессия: где искать надежду? 426  
Daniel Souery

## ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Траектория развития позитивных и негативных симптомов в течение 20 лет после первого психотического эпизода у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: результаты исследования OPUS 428  
Marie Starzer, Helene Gjervig Hansen, Carsten Hjorthøj et al.

Трансдиагностический риск развития психических расстройств у потомков родителей с диагностированными психическими расстройствами: метаанализ исследований семей высокого риска и национальных регистров психических расстройств 436  
Rudolf Uher, Barbara Pavlova, Joaquim Radua et al.

Психосоциальные вмешательства низкой интенсивности, осуществляемые Всемирной организацией здравоохранения: систематический обзор и метаанализ эффективности программ «Управление Проблемами Плюс» и «Шаг за Шагом» 453  
Sarah K. Schäfer, Lea M. Thomas, Saskia Lindner et al.

Неблагоприятный детский опыт: метаанализ распространенности и модулирующих факторов, на выборке из полумиллиона взрослых по результатам 206 исследований 465  
Sheri Madigan, Audrey-Ann Deneault, Nicole Racine et al.

## ИДЕИ

Как вычислительная психиатрия может продвинуть понимание и лечение обсессивно-компульсивного расстройства 474  
Isaac Fradkin, Helen Blair Simpson, Raymond J. Dolan et al.

Систематические ошибки смещения внимания при тревоге и депрессии: текущее состояние и клинические соображения 475  
Jan De Houwer, Ernst H.W. Koster

Прогресс в понимании функциональных соматических симптомов и синдромов в свете МКБ-11 И DSM-5 477  
Francis Creed

Кататония и ее типы: современные представления 478  
Andrew Francis, Charles Mormando

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ 480

НОВОСТИ WPA 491

### **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 145 обществ из 121 страны, более 250 000 психиатров.

Каждый год ВПА организует Всемирный психиатрический конгресс. Кроме того, организуются международные и региональные конгрессы и встречи, тематические конференции. ВПА состоит из 66 научных секций, целью которых являются распространение информации и развитие сотрудничества в специальных областях психиатрии. Было подготовлено несколько обучающих программ и выпущены серии книг. ВПА разработала этические руководства для психиатрической практики, включая Мадридскую декларацию (1996). Более подробную информацию о ВПА можно найти на веб-сайте [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).

### **Исполнительный комитет ВПА**

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

*Избранный президент:* D. Wasserman (Швеция)

*Генеральный секретарь:* R. Ng (Гонконг – Китай)

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

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

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

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

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

### **Секретариат ВПА**

Geneva University Psychiatric Hospital, 2 Chemin du Petit Bel-Air, 1226 Thônex, Geneva, Switzerland.

Тел.: +41223055737; факс: +41223055735;

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

### **«Всемирная психиатрия»**

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

Все публикации должны направляться в офис редактора.

**Редактор** – М. Мај (Италия).

**Редакционная коллегия** – А. Javed (Великобритания/Пакистан), D. Wasserman (Швеция), P. Summergrad (США), E. Pi (США), R. Ng (Гонконг – Китай), M. Botbol (Франция), T.G. Schulze (Германия).

**Консультативный комитет** – R.D. Alarcón (США), D. Bhugra (Великобритания), J.A. Costa e Silva (Бразилия), P. Cuijpers (Нидерланды), J. Firth (Великобритания), P. Fusar-Poli (Великобритания/Италия), H. Herrman (Австралия), O.D. Howes (Великобритания), F. Lieh-Mak (Гонконг – Китай), F. Lolas (Чили), J.E. Mezzich (США), D. Moussaoui (Марокко), P. Munk-Jorgensen (Дания), A. Okasha (Египет), J. Parnas (Дания), V. Patel (Индия), N. Sartorius (Швейцария), D.J. Stein (ЮАР), A. Tasman (США), J. Torous (США) S. Tuano (Израиль), J. Zohar (Израиль).

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

**Главный редактор русской версии** – д.м.н., профессор **Георгий Петрович Костюк** (Москва)

**Перевод на русский язык выполнен при участии:**

**Правления Московского отделения Российского общества психиатров**

(председатель – д.м.н., профессор **Г.П. Костюк**; секретарь – к.п.н. **М.А. Кулыгина**; к.м.н. **Бурыгина Л.А.**; д.м.н., профессор **В.Г. Каледа**; к.м.н. **О.А. Карпенко**; д.м.н., профессор **В.Н. Краснов**; к.м.н. **Т.А. Куприянова**; к.м.н. **С.С. Потанин**; д.м.н., профессор **А.А. Ткаченко**, **Т.И. Шишкова**, **Д.В. Целищев**);

**Совета молодых ученых Российского общества психиатров** (председатель – к.м.н. **Алена Владимировна Леонова**, Тюмень; ответственный – руководитель секции по поддержке международного сотрудничества **СМУ РОП Андрей Александрович Кибитов**, Москва);

**Союза охраны психического здоровья.**

*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 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/297>).

# Понимание депрессии за пределами дихотомии «разум – тело»

Maj M. Understanding depression beyond the «mind-body» dichotomy. *World Psychiatry*. 2023;22(3):349-350. doi:10.1002/wps.21142

Как в МКБ-11, так и в DSM-5 основными симптомами депрессии являются подавленное настроение (например, чувство грусти, подавленности или безнадежности) и заметно сниженный интерес или удовольствие от деятельности. Однако в диагностических рекомендациях МКБ-10 также был определен третий основной симптом: «усталость или низкий уровень энергии». В двух регионах мира (Латинская Америка и Восточная Азия) усталость является наиболее часто встречающимся депрессивным симптомом<sup>1</sup>. В третьем регионе (Юго-Восточная Азия) «проблемы с сердцем» являются основным наиболее часто регистрируемым депрессивным симптомом, наряду с подавленным настроением<sup>1</sup>. Люди в этих регионах просто «соматизируют» то, что в первую очередь является психологическим переживанием. Представляют ли соматические симптомы просто «маску», как подразумевалось несколько десятилетий назад концепцией маскированной депрессии?<sup>2</sup>

Альтернативная точка зрения может заключаться в том, что суть депрессивного синдрома, по крайней мере в части случаев этого гетерогенного состояния, не является исключительно «психической» или «соматической», а состоит из фактического снижения психического/физического тонуса, энергии, влечения и/или реакции на вознаграждающие стимулы (что частично отражается в таких конструкциях, как подавленное настроение, усталость и снижение интереса или удовольствия), наряду с подавляющим чувством психической/физической боли (которое имеет сложную и, вероятно, изменчивую связь с когнитивным компонентом этого синдрома). То, как эти основные явления воспринимаются, анализируются и вербализуются человеком с депрессией, вероятно, зависит от того, как он в целом функционирует и оценивает свою жизнедеятельность (например, насколько разнообразна и выразительна его познавательная деятельность или насколько сильно он сосредоточен на своем теле и его функционировании), а также от влияния окружающей культурной среды и от характера предрасполагающих и провоцирующих факторов, действующих в каждом конкретном случае.

Неприятные ощущения в области сердца («тяжесть на сердце», «боль в сердце»; боль в груди, стеснение, слабость или чрезмерное напряжение в грудной клетке; ощущение сердцебиения) не фигурируют в описаниях депрессии в учебниках, но люди, страдающие депрессией, испытывают их чаще, чем мы привыкли полагать<sup>1</sup>. Иногда депрессию называют «разбитым сердцем», и мы склонны рассматривать это как метафору. Но острый «синдром разбитого сердца» в настоящее время является признанным клиническим заболеванием<sup>3</sup>, которое имеет те же провоцирующие факторы, что и депрессия, и, как и кардинальные симптомы при депрессии, объясняется гиперактивацией симпатической системы<sup>3</sup>. Недавно была описана внутрисердечная нервная система («мозг в сердце»)<sup>4</sup>, включающая множество нервных узлов, состоящих не только из нейронов, получающих симпатические и парасимпатические сигналы, но также из внутрисердечных интернейронов, обрабатывающих информацию. Действительно, сердце передает мозгу больше информации, чем мозг посылает сердцу, а восходящих волокон в блуждающем нерве больше, чем нисходящих. Может ли вышеуказанная динамика быть недооцененным фактором, способствующим частому сосуществованию («коморбидности») и

и сложному взаимодействию между депрессией и сердечными заболеваниями?

Неудивительно, что многие пациенты с депрессией неадекватно реагируют на два последовательных курса антидепрессантов («терапевтическая резистентность»). Клинические исследования как лекарств, так и психотерапевтических методов лечения депрессии в течение последних нескольких десятилетий были направлены на документирование эквивалентности любого нового экспериментального вмешательства уже существующему, в то время как различия в профилях действия этих вмешательств обычно не были в центре внимания. Соответственно, антидепрессанты и научно обоснованные методы психотерапии депрессии рассматриваются в руководствах по лечению как «эквивалентные» друг другу. Лишь недавно вторичный анализ больших баз данных клинических испытаний, проведенный с использованием инновационных методик, снова начал фокусироваться на различиях между отдельными антидепрессантами, а также между профилем действия антидепрессантов и методов доказательной психотерапии<sup>5,6</sup>. С другой стороны, в повседневной практике пациента с депрессией не всегда тщательно обследуют, выходя за рамки этого диагноза, что определяет выбор лечения. Поэтому понятно, что человек может получать два или более антидепрессанта, которые, хотя и были одобрены для лечения депрессии, не относятся к числу наиболее подходящих для его конкретного случая и, следовательно, могут не вызвать адекватного ответа. Кроме того, лекарства не работают *в вакууме*: множество специфических факторов (например, терапевтические отношения, отношения в семье, социокультурный контекст) могут повлиять на результат первоначально эффективного вмешательства. Концепция «псевдорезистентности» на данный момент почти не учитывает эти факторы (не говоря уже о проблемах с определением того, что является «адекватным ответом» на антидепрессант, трудностях установления приверженности назначенной схеме приема антидепрессантов и фундаментальной несостоятельности определения некоторых случаев как «терапевтически резистентных», когда не была опробована группа методов, которая в настоящее время считается первой линией в лечении депрессии, то есть психотерапия).

В этом номере журнала две статьи и форум посвящены, соответственно, жизненному опыту людей с депрессией<sup>7</sup>, ее многочисленным «соматическим коморбидным патологиям»<sup>8</sup> и (в критическом ключе) «терапевтически резистентной депрессии» и ее лечению<sup>9</sup>. Я думаю, что этот вклад в наши знания должен приветствоваться научным сообществом, людьми, страдающими депрессией, и их семьями, а также общественностью в целом.

Снижение психического/физического тонуса, энергии, побуждений и/или реакции индивида на полезные стимулы может быть последствием повторяющихся и неизбежных неблагоприятных ситуаций, а также нарушения циркадных ритмов, развития соматического заболевания или приема определенных лекарств. Также это может произойти при отсутствии подобных факторов, как это часто бывает при биполярном расстройстве. Возможно, исследователям следует более активно фокусироваться на этих ключевых явлениях, опираясь на отчеты экспертов и исследуя их биологические корреляты, без какого-либо предубеждения относительно того, являются ли они в первую очередь психическими или физическими по своей сути.

Эффекты различных антидепрессантов, возможно, можно было бы изучить – помимо существующих стереотипов – в том же свете (являются ли они психофизическими «тонизирующими» средствами; обладают ли они возбуждающими или растормаживающими свойствами; влияют ли они на реакцию вознаграждения; влияют ли они на психическую/физическую боль), используя более углубленную и детальную реконструкцию реакции пациентов на эти препараты и более целенаправленное исследование их биологических коррелятов. То же самое может относиться и к эффектам других вмешательств, от физических упражнений и поведенческой активации до методов нейростимуляции. Нейробиологические исследования депрессии, вероятно, должны быть направлены как на вегетативную, так и на центральную нервную систему (и на их взаимодействие с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системами в дополнение к иммунной и эндокринной). Наконец (или в первую очередь), возможно, следует добавить еще немного психопатологической изощренности к нынешней концептуализации и описанию депрессии.

## Mario Maj

Department of Psychiatry, University of Campania «L. Vanvitelli», Naples, Italy

Перевод: Виктор Алексеевич Александрович, г. Санкт-Петербург

Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

### Библиография

1. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. Soc Sci Med 2017;183:151-62.
2. Kielholz P (ed). Masked depression. Bern: Hans Huber, 1976.
3. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. Eur Heart J 2018;39:2032-46.
4. Stoyek MR, Hortells L, Quinn TA. J Cardiovasc Dev Dis 2021;8:149.
5. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. World Psychiatry 2019;18:183-91.
6. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. JAMA Psychiatry 2017;74:370-8.
7. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. World Psychiatry 2023;22:352-65.
8. Berk M, Köhler-Forsberg O, Turner M et al. World Psychiatry 2023;22:366-87.
9. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. World Psychiatry 2023;22:394-412.

DOI:10.1002/wps.21142

# Проблемы определения и лечения терапевтически резистентной депрессии в научных исследованиях и практике

Fava M. The challenges of defining and managing treatment-resistant depression in research and practice. *World Psychiatry*. 2023;22(3):350-351. doi:10.1002/wps.21128

McIntyre et al.<sup>1</sup> в своей превосходной статье, опубликованной в этом номере журнала, успешно решают важнейшую проблему в области депрессии: как мы должны определять терапевтически резистентную депрессию (ТРД) и как мы можем наилучшим образом лечить ее? Авторы указывают, что общепринятого определения ТРД с доказанной прогностической ценностью с точки зрения принятия клинических решений и последствий для здоровья в настоящее время не существует, и что определение, принятое Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), т.е. отсутствие ответа на два или больше курса антидепрессантов, несмотря на адекватную дозу и продолжительность, а также приверженность терапии, на данный момент остается эталонным.

Хотя вполне логично, что регулирующие органы полагаются на определение, которое может быть легко применено в клинических исследованиях, поскольку оно охватывает большую группу населения с плохой курабельностью состояния, должны ли исследователи и клиницисты регулярно использовать один и тот же подход? Модель стадирования Массачусеттского многопрофильного госпиталя (Massachusetts General Hospital Staging Model – MGH-S) представляет собой пример определения ТРД, которое включает в себя количество неудачных курсов лечения с определением интенсивности/оптимизации каждого курса терапии и не предполагает при этом иерархии групп антидепрессантов<sup>2</sup>. В наблюдательном исследовании пациентов, получавших антидепрессивную терапию (N=78 477)<sup>3</sup>, эта модель была применена к данным о заявлениях из исследовательских баз данных MarketScan за 24-месячный период времени. Ежегодные затраты для пациентов с легкой формой

ТРД (оценка MGH-S: 3,5-4) были на 1530 долларов выше, чем у пациентов без ТРД, а ежегодные затраты для пациентов с комплексной ТРД (оценка MGH-S  $\geq 6,5$ ) были на 4425 долларов выше, чем у пациентов без ТРД (все  $p < 0,001$ ). Увеличение показателя MGH-S на 1 балл было связано с увеличением годовых затрат на 590 долларов ( $p < 0,001$ ). Таким образом, существует клиническая целесообразность применения метода стадирования для оценки экономической эффективности новых методов лечения ТРД.

Модель MGH-S была недавно обновлена, чтобы отразить некоторые новые методы лечения ТРД, в том числе кетамин/эскетамин, транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и стимуляцию блуждающего нерва. Новая версия модели<sup>4</sup> предоставляет оценку характеристик депрессии (включая тяжесть эпизода, наличие или отсутствие психотических признаков, наличие суицидальных мыслей и тревожного дистресса) (максимальная оценка = 10), а также оценку истории лечения с учетом количества курсов терапии, количества попыток аугментировать терапию и использования вышеупомянутых новых методов лечения и электросудорожной терапии (ЭСТ) (максимальный балл = 25). Мы с нетерпением ожидаем внедрения этой модели в научные исследования и апробации в клинической практике.

Как указывают McIntyre et al., внутривенное введение кетамина и применение интраназальной эскетамина (совместно с антидепрессантом) обладают доказанной эффективностью в лечении ТРД. В то время как некоторые нейрорепетики второго поколения оказались эффективны в качестве дополнения к антидепрессантам у пациентов с частичным ответом, только комбинация оланзапин – флуоксетин доказала эффективность при ТРД, подходящей под определение FDA. Однако, несмотря на текущее указание FDA, результаты объединенного анализа<sup>5</sup> позволяют предположить, что присоединение к терапии арипипразола мо-



жет быть эффективным вмешательством для пациентов, симптомы которых ухудшаются во время монотерапии антидепрессантами, оспаривая мнение о том, что его преимущества ограничены кругом пациентов с частичным ответом на антидепрессанты. То же самое может быть верно и для других нейрореплетиков второго поколения, что подтверждает необходимость дальнейших исследований.

С другой стороны, авторы подчеркивают, что ЭСТ рассматривается как эффективная купирующая и поддерживающая терапия при ТРД, причем предварительные данные свидетельствуют о его превосходстве над внутривенным введением кетамина. Однако внедрение ЭСТ в клиническую практику остается несколько ограниченным из-за сложности ее применения и возможных побочных эффектов.

Авторы также утверждают, что психотерапия по стандартизированным протоколам сама по себе не признана эффективной, хотя и обеспечивает значительное облегчение симптомов при добавлении к обычным антидепрессантам. Тем не менее, в исследовании STAR\*D сравнивалась эффективность когнитивной терапии и фармакотерапии в качестве стратегий второго шага для амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), с недостаточным эффектом от первоначального применения циталопрама<sup>6</sup>. Среди участников исследования те, кто получал когнитивную терапию, имели сходный ответ и процент ремиссии с теми, кому были назначены медикаментозные стратегии, что позволяет предположить, что когнитивная терапия может быть эффективной при ТРД.

Недавнее одобрение применения при большом депрессивном расстройстве комбинации декстрометорфана (неконкурентоспособного антагониста N-метил-даспаратных рецепторов и агониста сигма-1 рецепторов) и бупропиона (ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина), а также недавняя заявка от FDA на регистрацию нового лекарственного средства – ГАМК-ергического модулятора зуранолон повышают вероятность того, что ситуация с лекарствами, доступными для лечения большого депрессивного расстройства, существенно изменится в ближайшем будущем. Большое количество других новых соединений, влияющих на моноаминовые молекулярные мишени, в настоящее время находятся на стадии 2 или 3 клинических исследований, что снова ставит под сомнение, будут ли клиницисты в ближайшие несколько лет продолжать регулярно использовать терапию на основе моноаминов в первоначальном алгоритме лечения депрессии. Нынешняя концепция ТРД, фокусирующаяся на отсутствии реакции на препараты, влияющие на обмен моноаминов, может устареть.

Независимо от методологии, используемой для оценки пациентов с ТРД, крайне важно тщательно отбирать участников для рандомизации в клинических испытаниях. «Профессиональные пациенты» или люди, проходящие исследование несколько раз, являются распространенной проблемой в исследованиях резистентной депрессии и являются угрозой для интерпретации результатов исследований. Был разработан ряд цифровых платформ для таких пациентов и предоставления исследователям возможности исключить их из испытаний, а также новые методологии для лучшего

документирования истории лечения пациентов, включая измерение концентрации препаратов в крови.

Чтобы избежать проблем, связанных с ошибочной классификацией диагнозов и завышением степени тяжести заболевания, важно убедиться, что пациенты, включенные в исследования ТРД, действительно соответствуют необходимым требованиям. У пациентов, привлеченных к участию в этих исследованиях, может наблюдаться гетерогенная группа симптомов, представляющих несколько синдромов или подтипов, отнесенных к тому же диагнозу в системе классификации DSM-5. Структурированное интервью SAFER<sup>7</sup> было разработано для определения более специфичного и обоснованного подхода выявления подходящих пациентов для клинических исследований большого депрессивного расстройства. Имеются данные<sup>8</sup>, что, в целом, 15,3% пациентов с БДР, которые были признаны подходящими в центрах клинических исследований, не оказывались таковыми после структурированного интервью, причем наиболее распространенной причиной было то, что пациенты не соответствовали требованиям исследования по уровню резистентности к лечению. В исследованиях БДР с использованием интервью SAFER в качестве инструмента подтверждения достоверности, частота ответов на плацебо колебалась от 13,0% до 27,3%, что ниже среднего показателя в 30–40% в клинических испытаниях антидепрессантов, что свидетельствует о более качественном отборе на основе данного интервью. Это напоминает нам о важности обеспечения участия только действительно подходящих пациентов в наших исследованиях ТРД.

Таким образом, существует целый ряд проблем в определении ТДР. Главной особенностью статьи McIntyre et al., вероятно, является отражение изменений, происходящих в данной области в последнее время.

### Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод: Викторов Алексей Александрович, г. Санкт-Петербург  
Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Fava M. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
3. Gibson TB, Jing Y, Smith Carls G et al. *Am J Manag Care* 2010;16:370-7.
4. Chopra A, Fava M. *Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-S) definition of TRD – Revised*. <https://mgh-ctni.org/scales-available-for-licensing/>.
5. Nelson JC, Rahman Z, Laubmeier KK et al. *CNS Spectr* 2014;19:528-34.
6. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM et al. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-52.
7. *Massachusetts General Hospital Clinical Trials Network and Institute. SAFER*. <https://mgh-ctni.org/safer>.
8. Freeman MP, Pooley J, Flynn MJ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:176-81.

DOI:10.1002/wps.21128

# Жизнь с депрессией: от личного опыта болезни до экспертного мнения

Paolo Fusar-Poli<sup>1,4</sup>, Andrés Estradé<sup>1</sup>, Giovanni Stanghellini<sup>5,6</sup>, Cecilia Maria Esposito<sup>3,7</sup>, René Rosfort<sup>8</sup>, Milena Mancini<sup>9</sup>, Peter Norman<sup>10</sup>, 11, Julieann Cullen<sup>12</sup>, Miracle Adesina<sup>13,14</sup>, Gema Benavides Jimenez<sup>15-17</sup>, Caroline da Cunha Lewin<sup>18,19</sup>, Esenam A. Drah<sup>20</sup>, Marc Julien<sup>21</sup>, Muskan Lamba<sup>22</sup>, Edwin M. Mutura<sup>23-25</sup>, Benny Prawira<sup>26,27</sup>, Agus Sugianto<sup>26,28,29</sup>, Jaleta Teresa<sup>30,31</sup>, Lawrence A. White<sup>32-34</sup>, Stefano Damiani<sup>3</sup>, Candida Vasconcelos<sup>1</sup>, Ilaria Bonoldi<sup>1,3</sup>, Pierluigi Politi<sup>3</sup>, Eduard Vieta<sup>35</sup>, Jennifer Radden<sup>36</sup>, Thomas Fuchs<sup>37</sup>, Matthew Ratcliffe<sup>38</sup>, Mario Maj<sup>39</sup>

<sup>1</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>OASIS service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>4</sup>National Institute for Health Research, Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley, London, UK; <sup>5</sup>Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; <sup>6</sup>Diego Portales University, Santiago, Chile; <sup>7</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy; <sup>8</sup>S. Kierkegaard Research Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>9</sup>Department of Psychological Sciences, Health and Territory, University of Chieti and Pescara "G. d'Annunzio", Chieti, Italy; <sup>10</sup>Recovery College, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>11</sup>Mosaic Clubhouse Brixton, London, UK; <sup>12</sup>Global Mental Health Peer Network, Dublin, Ireland; <sup>13</sup>Global Mental Health Peer Network, Ibadan, Nigeria; <sup>14</sup>Slum and Rural Health Initiative, Ibadan, Nigeria; <sup>15</sup>Global Mental Health Peer Network, Madrid, Spain; <sup>16</sup>Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; <sup>17</sup>Instituto Superior de Estudios Psicológicos, Madrid, Spain; <sup>18</sup>Global Mental Health Peer Network, London, UK; <sup>19</sup>Patient and Public Involvement Team, NIHR Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; <sup>20</sup>Global Mental Health Peer Network, Accra, Ghana; <sup>21</sup>Global Mental Health Peer Network, Douala, Cameroon; <sup>22</sup>Global Mental Health Peer Network, Delhi, India; <sup>23</sup>Global Mental Health Peer Network, Nairobi, Kenya; <sup>24</sup>Mentally Unsilenced, Nairobi, Kenya; <sup>25</sup>Psychiatric Disability Organization of Kenya, Nakuru, Kenya; <sup>26</sup>Global Mental Health Peer Network, Jakarta, Indonesia; <sup>27</sup>Into The Light Indonesia, Jakarta, Indonesia; <sup>28</sup>Indonesian Community Care for Schizophrenia, Jakarta, Indonesia; <sup>29</sup>University of Manchester, Manchester, UK; <sup>30</sup>Global Mental Health Peer Network, Nekemte, Ethiopia; <sup>31</sup>Nekemte Specialized Hospital, Nekemte, Ethiopia; <sup>32</sup>Global Mental Health Peer Network, Yellowknife, Canada; <sup>33</sup>Centre for Learning & Teaching Innovation, Aurora College, Yellowknife, Canada; <sup>34</sup>Advanced Graduate Student, Unicaf University, Lusaka, Zambia; <sup>35</sup>Bipolar and Depressive Disorders Unit, Hospital Clinic, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain; <sup>36</sup>Philosophy Department, University of Massachusetts, Boston, MA, USA; <sup>37</sup>Department of General Psychiatry, Center for Psychosocial Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; <sup>38</sup>Department of Philosophy, University of York, Heslington, UK; <sup>39</sup>Department of Psychiatry, University of Campania «L. Vanvitelli», Naples, Italy

Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G, et al. The lived experience of depression: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry* 2023;22(3):352-365. doi:10.1002/wps.21111

Перевод: Северцев Всеволод Владиславович, г. Москва  
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

**Резюме.** В работе впервые проведен обзор опыта проживания депрессии «снизу вверх», отражающий как личный опыт болезни, так и экспертное мнение. Работа проводилась посредством совместных заседаний, с привлечением людей, переживших депрессию, членов их семей и тех, кто за ними ухаживает. Был изучен взгляд от первого лица (снизу) и с медицинских позиций (сверху). Материал, обработанный в феноменологическом ключе, был доступен всем участникам с помощью «облачной» системы. Внутренний мир депрессии характеризовался искаженными эмоциональными и телесными ощущениями (ощущение переполненности отрицательными эмоциями, невозможность испытывать положительные эмоции, нахождение в теле, лишнем энергии, ощущение оторванности от разума, тела и мира); искаженным восприятием самого себя (потеря смысла и экзистенциальной надежды, диссонанс между прошлым собой и собой в депрессии, чувство мучительной несвободы, потеря контроля над собственными мыслями, потеря возможности влиять на окружающий мир; чувство душевного онемения, пустоты, не-существования, смерти, и надежды на смерть как на способ сбежать от этого состояния); искаженное восприятие времени (жизнь с нарушенными важнейшими биоритмами, охваченность прошлым, застывание настоящего и невозможность будущего). Опыт депрессии в социальном и культурном контекстах характеризовался искаженным восприятием межличностного взаимодействия (трудности в общении, чувство одиночества и отчужденности, под воздействием стигматизации и стереотипов) и различиями в зависимости от культурных, этнических, расовых и гендерных характеристик. Субъективное восприятие процесса выздоровления различалось (ощущение противоречивости взглядов на восстановление, предствление о восстановлении как о путешествии, понимание собственной уязвимости и потребности в профессиональной помощи), различался и опыт получения фармакотерапии, психотерапии, социальных и физических мероприятий. Полученные результаты могут улучшить понимание вопроса с клинической, научной и образовательной точки зрения. Анализ опыта людей, переживших депрессию, может помочь нам лучше понять природу собственных эмоций и чувств, понять, что значит верить во что-то, надеяться и быть живым человеком.

**Ключевые слова:** депрессия, жизненный опыт, взгляд от первого лица, самоощущение, ощущение времени, социально-культурный контекст, восстановление, фармакотерапия, психотерапия.

Депрессивные расстройства распространены по всему миру и встречаются у 3,8% людей в общей популяции, то есть примерно у 280 миллионов человек<sup>1,2</sup>. Так как впервые депрессивные расстройства часто развиваются в молодом возрасте (пик: 20,5 года)<sup>3</sup>, они сопряжены с колоссальной нагрузкой на систему здравоохранения и общественным бременем<sup>4</sup>.

За последнее десятилетие был опубликован ряд исследований наиболее важных психопатологических феноменов, встречающихся при депрессии<sup>5-10</sup>. Тем не менее, публикации, в которых проблема изучается сверху вниз (то есть от

теории в сторону реального опыта), ограничены академической призмой и специфической терминологией, которая может исказить понимание реального жизненного опыта. С одной стороны, существуют работы, написанные теми, кто пережил депрессию, где они излагают субъективный опыт<sup>11-22</sup>, однако проводимый ими анализ ограничен фрагментарным, конкретным и контекстуально обусловленным описанием, что не отражает всю широту возможных состояний<sup>23</sup>. Насколько нам известно, не существует исследований использовавших подход снизу вверх (от реального опыта к теории), где бы глобальная сеть пациен-

тов, проживших этот опыт, и экспертов, изучающих депрессию, была бы вовлечена в процесс совместного написания цельной работы. Принципиальный смысл соавторства состоял в обмене взглядами и смыслами, которые отражали бы типичные проявления, но в то же время сохраняли индивидуальную манеру и стиль повествования, избегая форматирования ради сохранения предустановленных концептуальных рамок или нарративов<sup>23-25</sup>.

Эта работа – обзор снизу вверх, написанный в соавторстве, о том, каково это – быть в депрессии. Мы представляем детализированный взгляд на депрессию, используя реальный опыт от первого лица, структурированный феноменологически. Множество людей, переживших депрессию, представителей разных возрастных, гендерных, этнических и культурных слоев, а также их родственники и те, кто за ними ухаживали, были вовлечены наравне с академическим сообществом. Адаптированный метод совместного письма являлся усовершенствованной версией более раннего метода, разработанного нашей группой во время изучения опыта пережитого психоза<sup>23</sup>.

На первом этапе мы сформировали «основу» авторского коллектива из пациентской (пациентов, их семей и помощников) и профессиональной среды (психиатры, психологи, философы, социологи). Эта команда провела всесторонний систематический поиск в базах данных Web of Science, PubMed и EBSCO, за весь период до 17 августа 2022 года. Для поиска использовался следующий запрос: («depressive disorder» OR «major depression» OR depress\*) AND (qualitative OR «focus group» OR «grounded theory» OR interviews OR «content analysis» OR ethnograph\* OR phenomenol\* OR «in depth interview» OR hermeneut\* OR autobiography OR biograph\*) AND («lived experience» OR «first person» OR «user experience» OR «patient experience» OR meaning OR beliefs OR narrative OR self-narrative OR «illness experience»). Мы включали качественные исследования, изучавшие взгляд от первого лица и включавшие взрослых участников (≥18 лет), опубликованные на английском, испанском и португальском языках.

Мы сфокусировались прицельно на состояниях, соответствующих критериям DSM/МКБ для монополярной депрессии, не используя специфические диагностические подкатегории и исключая послеродовую депрессию в связи с ее психопатологическими и патофизиологическими особенностями<sup>26-28</sup>. Мы не учитывали психотические формы монополярной депрессии, так как эта тема уже была разработана нами в предшествующей работе<sup>23</sup>. В исследованиях диагноза DSM/МКБ были установлены медицинскими специалистами с помощью валидированных диагностических инструментов (например, Mini-International Neuropsychiatric Interview<sup>29</sup>) или с помощью валидированных клинических шкал, в которых предусмотрен перевод баллов в категориальный показатель (наличие диагноза). Исследования, в которых изучались отдельные депрессивные симптомы, самоотчеты о депрессивных состояниях, состояния после тяжелой утраты или случаи «объяснимой печали»<sup>30,31</sup> не включались, чтобы избежать путаницы между такими состояниями и клиническим диагнозом депрессии, который используется в существующей научной литературе<sup>32,33</sup>. В целом, наш фокус на монополярной депрессии по МКБ/DSM имел важное клиническое значение, при этом не делая задачу невыполнимо масштабной<sup>34</sup>. Двое исследователей проводили скрининг заголовков и абстрактов, а противоречивые вопросы разрешались консультацией со старшим исследователем.

На втором этапе все включенные работы были загружены в программу «NVivo»<sup>35</sup> для качественного анализа данных. Четверо независимых исследователей провели распределение отобранных источников по разделам. Это было реализовано с помощью построчного кодирования текста,

**Таблица 1.** Выборка источников, соответствующих теме, отобранных для обзора

Anto SG, Colucci E. Free from pasang: a story of chaining and freedom in Indonesia told through painting, poetry and narration <sup>19</sup>
Burnard P. Sisyphus happy: the experience of depression <sup>16</sup>
Brampton S. Shoot the damn dog. A memoir of depression <sup>17</sup>
Lott T. The scent of dried roses <sup>18</sup>
Merkin D. This close to happy: a reckoning with depression <sup>11</sup>
Plath S. The bell jar <sup>12</sup>
Scialabba G. How to be depressed <sup>21</sup>
Solomon A. The noonday demon. An anatomy of depression <sup>13</sup>
Styron W. Darkness visible: a memoir of madness <sup>15</sup>
Tolstoj L. A confession <sup>22</sup>
White LA. When the world leaves you behind <sup>20</sup>
Wolpert L. Malignant sadness: the anatomy of depression <sup>14</sup>

содержащегося в разделах Результаты/Выводы выбранных работ, и создания предварительного списка разделов и подразделов для описания опыта жизни с депрессией. Другие подходящие источники, такие как автобиографические книги, написанные людьми, пережившими опыт депрессии, были включены для лучшего представления состояния во время депрессии с немедицинских позиций (Таблица 1). Материал был распространен среди «основы» авторского коллектива и предварительно распределен среди трех основных разделов: «внутренний мир депрессии», «социальный и культурный контекст опыта», и «жизненный опыт восстановления после депрессии», каждый из которых включал несколько подразделов. Эти разделы и подразделы требовались только для того, чтобы задать направление, но не предполагали полное отражение содержания и часто были связаны или перекликались между собой. Например, мы стремились найти различия между психическими и телесными переживаниями при депрессии, в то время как при повествовании от первого лица четкого разделения между телом и психикой не было.

На третьем этапе мы провели коллективный и циклический обмен мнениями, а также анализ содержавшегося материала по разделам и подразделам посредством онлайн-собраний. В собраниях участвовали расширенные группы экспертов из числа пациентов, переживших депрессию, и их помощников из Global Mental Health Peer Network (<https://www.gmhpn.org>), которые представляли репрезентативный опыт депрессии более чем в 40 странах; Young Person's Mental Health Advisory Group (<https://www.kcl.ac.uk/research/ypmhag>), которые представляли взгляд молодых людей; South London and Maudsley NHS Recovery College (<https://www.slamrecoverycollege.co.uk>), которые представляли опыт жизни с депрессией и выздоровления после нее. Всего мы привлекли около 20 экспертов, переживших депрессию, из разных гендерных и этнических групп, с четырех континентов и 11 стран, включавших Европу (Испанию и Великобританию), Северную Америку (Канада), Азию (Индия и Индонезия), Африку (Камерун, Эфиопию, Гану, Кению, Нигерию и Уганду).

Разделы и подразделы, сформулированные на предыдущих этапах, были представлены для этой расширенной группы экспертов среди людей, переживших депрессию, для получения обратной связи и обогащения их субъектив-



ными представлениями, чтобы удостовериться во всеобъемлющей репрезентативности, особенно для стран с низким уровнем доходов, а также для этнических, сексуальных и социальных меньшинств.

На четвертом, заключительном этапе выборка разделов и подразделов, которые описывали опыт, была обработана в феноменологическом ключе<sup>10,34,36</sup>. Расширенная группа экспертов из среды переживших депрессию и академической среды коллективно участвовала в написании рукописи с помощью платформы Google Drive. Все эксперты, пережившие депрессию, которые активно участвовали в работе над рукописью, были приглашены в качестве соавторов. Им было предложено вознаграждение за уделенное время в соответствии с имеющимися рекомендациями по проведению исследований с привлечением участников<sup>37</sup>.

В данном исследовании слова, сказанные или написанные людьми, пережившими депрессию, представлены дословно и отмечены курсивом, все они анонимизированы, так как являются персональной информацией. Стоит отметить, что эта статья описывает наиболее принципиальные явления, которыми проявляется депрессия и которые подтвердило большинство участников, переживших ее. Однако это не значит, что описанный нами опыт исчерпывающий и что он полностью и систематизированно отражает опыт всех людей с депрессией. Скорее, нашей задачей было продемонстрировать калейдоскопичность картины и феноменологическую гетерогенность опыта жизни с депрессией, признавая индивидуальные особенности и взаимодополняющие варианты, в тех случаях, когда они не контрастировали друг с другом.

## ВНУТРЕННИЙ МИР ДЕПРЕССИИ

В этом разделе мы описали субъективный опыт депрессии через три широких тематических направления: а) телесное и эмоциональное восприятие; б) восприятие себя; в) восприятие времени.

### Депрессия и восприятие эмоций и тела

#### Переполненность негативными эмоциями

Во время депрессии наиболее типичным феноменом является страдание, причиняемое переполняющими негативными эмоциями, такими как вина и отчаяние, страх, гнев и скука. Жизнь часто наполняется глубоким чувством вины, которого не изменить и от которого не сбежать, так как человек не может разглядеть возможность положительных изменений в своей жизни. Другие события жизни тоже воспринимаются через призму неотвратимого чувства вины<sup>7</sup>.

Это чувство глубокое и не направленное на нечто конкретное (беспредметно)<sup>38</sup>, и поэтому оно не может быть описано как чувство вины за что-либо<sup>7,38</sup>. «*Кое-что ужасное было в моей депрессии – грандиозное чувство вины, которое я не могла связать ни с одной своей частью, ни с одним своим действием, ни с одним своим воспоминанием*»<sup>39</sup>.

Во многих случаях тяжелой депрессии всепроникающее чувство вины сопровождается страхом неизлечимого заблуждения, в связи с чем принимает форму тотального и кажущегося неизбежным ощущения бессмысленности и отчаяния<sup>34</sup>: «*Дела мои, какие бы они ни были, все забудутся – раньше, позднее, да и меня не будет. Так из чего же хлопотать?*»<sup>22</sup>. Человек может испытывать страх перед внешним миром, другими людьми, даже перед своими собственными эмоциями и поступками или перед будущим: «*Я боялся перемен, боялся смерти, боялся провала, боялся успеха, боялся одиночества – это парализовало меня на многие годы*»<sup>40</sup>.

Мир межличностных отношений представляется угрожающим, несущим лишь боль и разочарование: «*Я боюсь заводить отношения с кем-либо, хотя раньше все было иначе*»<sup>41</sup>. Связь с другими может быть затруднена из-за выраженной раздражительности<sup>42</sup>, что препятствует сближению: «*Я злюсь. Я просто не переношу шума. Он выводит меня из себя и уничтожает, и вот я уже с кем-то ругаюсь*»<sup>41</sup>. Знакомые люди могут казаться скучными, незначительными, обременяющими: «*Я просто не в состоянии выслушивать все твои проблемы сегодня. Мне стоит немалых усилий просто удержать себя самого на плаву*»<sup>43</sup>.

#### Невозможность испытывать положительные эмоции

Во время депрессии положительные эмоции затуманены отрицательными. Те, кто находится в депрессии, описывают невозможность различать и чувствовать положительные эмоции, например, удовольствие: «*И я пытаюсь сосать тот мед, который прежде утешал меня; но этот мед уже не радует меня*»<sup>22</sup>. Кроме того, возникает ощущение, что невозможно испытать счастье («*В последнее время я лишился всей своей веселости*»<sup>34,44</sup>), любовь («*Мой муж ждет от меня проявлений любви, но я просто не знаю, откуда мне эту любовь достать*»)<sup>45</sup> или привязанность к другим («*Из-за того, что я была в депрессии последний год, я была поглощена самой собой. Мне не было дела до других*», из личной беседы).

Экстремальным проявлением может быть неспособность испытывать эмоции как таковые («чувство потери чувств»<sup>46</sup>). Такое состояние приводит к отрешенности от других и от мира, в связке с эмоциональной анестезией и невозможностью установить отношения с окружающими: «*В том же месяце я пожаловался ей на утрату чувств, на бесчувствие, поразившее все мои отношения с людьми. Мне стала постылой любовь, работа, семья, друзья... Я не чувствовал в себе «милой привычки» к физической и эмоциональной близости... От всего этого появилось ощущение, что я теряю свое Я, и это напугало меня*»<sup>13</sup>.

#### Ощущение запертости в теле, которое лишено энергии и невыносимо болит

Люди с депрессией часто высказываются о низком уровне жизненной энергии «*Моя жизненная энергия истощена*»<sup>47</sup>. Такого рода потеря движущей силы, которая обычно толкает нас на взаимодействие с миром и задает вектор движения в жизни, может приводить к чувству истощенности и даже «паралича»: «*Весь день я уставший – я просыпаюсь уставшим и засыпаю уставшим. Ни на секунду я не могу перевести дух*»<sup>49</sup>. Во время депрессии люди, сталкиваясь даже с повседневными житейскими задачами, склонны постоянно испытывать слабость и с трудом заставляют себя двигаться: «*Чувство, будто бы ты плывешь против течения, которое напирает на тебя*»<sup>50</sup>.

Тело ощущается таким тяжелым, что затруднительно сделать какое-либо движение: «*Я чувствовал, как будто гравитация начинает действовать на мое тело сильнее, чем где бы то ни было на свете*»<sup>51</sup>. Описание физической тяжести часто происходит через метафору нагнетающего давления: «*Ощущение, что на мое тело и на мою голову что-то давит*»<sup>52</sup>, которая зачастую сопровождается болью в теле: «*Я стал, типа, прямо жестко все ощущать... будто бы все постоянно болит*»<sup>53</sup>. Ощущение этого сдавления или болезненности может стать настолько невыносимым, что может привести к формированию бреда с ипохондрической фабулой<sup>54,55</sup>, например, к убежденности в том, что тело просто перестало функционировать: «*Я не могу есть или пить, мои кишки заблокированы*»<sup>56</sup>.



## Чувство оторванности от разума, тела и мира

Людам с депрессией свойственно испытывать оторванность от собственных мыслей, тела и внешнего мира. В некоторых случаях они описывают как потерю влияния на свои мысли (начало размышлений и контроль над мыслительным процессом), так и потерю чувства принадлежности (чувства собственности) мыслей, чувств, поведения, телесных процессов, которые происходят без их участия. Такое состояние приводит к отчужденности: «*Я не в своем теле, не в своем уме, я полностью оторван от себя*»<sup>53</sup>. Хотя тело сохраняет свою функцию в качестве передатчика ощущений из реального мира, оно становится неприятно чужеродным и воспринимается навязанным извне объектом<sup>58</sup>, который работает сам, в автоматическом режиме: «*Все происходит без моего участия, сигналы от тела отключены, я к нему не прислушиваюсь, я стал машиной, выполняющей необходимые действия*»<sup>49</sup>.

Чувство отчуждения от собственного тела часто сопровождается отстраненностью от окружающего мира, в том числе людей: «*Нет настоящего чувства причастности. Ощущение, что все, что ты говоришь и делаешь, соответствует обстоятельствам, но сам ты не здесь. Тебя будто бы удалили из самого себя... Ты будто бы не имел никакого отношения к окружающим*»<sup>43</sup>. Окружающий мир ощущается искусственным и незнакомым, лишенным привычного эмоционального окраса: «*Ощущение, что я в каком-то поддельном мире, который я не узнаю*»<sup>49</sup>.

Чувство сделанности может стать всепоглощающим и привести к деперсонализации и дереализации – ощущению отсутствия жизни в теле и отчужденности от мира. Такое переживание разрушает привычное, «до-рефлекторное» (то есть бессознательное) чувство «принадлежности к общедоступному миру»<sup>34</sup>, которое отражает общечеловеческое восприятие реальности. В результате всепроникающее глубокое чувство отверженности и отстраненности приводит к тягостному ощущению отрезанности от мира возможностей, в котором живут другие люди<sup>34,59</sup>: «*Я чувствую себя отрезанным от остального человечества, от всего остального мира, от самого существования. Я – ходячий труп*»<sup>60</sup>. Такое драматически измененное ощущение потери всего многообразия мирских возможностей может ощущаться как подтверждение того, что человек в депрессии потерял то, что делало его человеком. Такое состояние преумножает чувство вины и ненависть к себе: «*Я не человек... Я ненавижу себя*»<sup>60</sup>.

## Депрессия и восприятие самого себя

### Ощущение бессмысленности и потери экзистенциальной надежды

Распространенным феноменом среди людей, живущих с депрессией, является потеря смысла жизни. Это ощущение неизменно и неотвратимо: «*Я мог лишь существовать в это мгновение, недвижимый и тщетный, лишенный каких-либо причин быть*»<sup>20</sup>. Некоторые сообщают об экзистенциальном отчаянии, то есть не просто о потере надежды на нечто конкретное, а о потере последних «крох надежды», то есть о самой возможности надеяться: «*Не нынче – завтра придут болезни, смерть (и приходили уже) на любимых людей, на меня, и ничего не останется, кроме смрада и червей*»<sup>22</sup>.

Некоторые описывают тягостное чувство оторванности от жизни: «*[Депрессия] создает впечатление, что ты не являешься полноценной частью мира вокруг тебя*» (из личной беседы). Желание действовать и мотивация исчезают<sup>62</sup>: «*Меня будто перевернули с ног на голову... Я за-*

*мер и постепенно затухал. Все было для меня безразлично*»<sup>63</sup>. Внешний мир теряет значимость, а внутренний выходит на первый план, нивелируя ощущение реальности связи с окружающей действительностью: «*Поначалу ты кое-как функционируешь, взаимодействуешь с миром, но потом... твой мир ограничивается твоей черепной коробкой*»<sup>51</sup>.

Но в то же время человек может испытывать непреодолимую, зудящую потребность действовать и что-то менять. Однако в состоянии, когда окружающий мир лишен смысла, результатом становится бесцельное психомоторное возбуждение («*Я нарезал круг за кругом без остановки. Я был как тигр, запертый в клетке... Ни присесть, ни поест... Будто внутри меня мотор, который я не могу заглушить*»<sup>64</sup>), которое проявляется как на двигательном уровне, так и на идеаторном<sup>34</sup>.

### Диссонанс между прошлым и депрессивным собой

Во время депрессии многие не узнают привычного себя: «*Можно сказать, что я не узнавал себя, был себе чужим*»<sup>43</sup>. Часто описывалось ощущение несовпадения себя нынешнего с собой из прошлого: «*Я больше не знаю даже, кто я такой*»<sup>65</sup>; «*Я не имел... даже малейшего понятия, что я за человек*»<sup>20</sup>. Иногда в депрессии человек не видит в себе ту же личность, которой он был раньше: «*Я перестал узнавать себя, мне не нравилось то, кем я стал... как если бы на моей душе медленно разрасталась язва*»<sup>66</sup>. Такие переживания усиливают ощущение безнадежности, бессмысленности и понижают чувство собственной ценности. Во время депрессии характерно отчуждение собственного я. При взгляде на себя и свои поступки со стороны возникает чувство несостыковки: «*Ты смотришь в зеркало, там то же лицо, но ощущение, будто должно быть другое. Ощущение, что тебя больше не существует*»<sup>66</sup>.

Обычно диссонанс между прошлым собой и собой в депрессии не замечен окружающим, что приводит к увеличению изоляции и непонимания: «*Окружающие видят меня таким же, как и прежде. Но прежнего меня больше нет, он исчез. Испарился*»<sup>49</sup>. Эти переживания приводят к формированию идеализированного представления о прошлом себе, которое кажется более желанным по сравнению с собой во время депрессии: «*Я помню, что у меня была искра, много энергии, я мог зажечь других. Я томительно мечтаю о возвращении всего этого*»<sup>66</sup>. В то же время некоторые, напротив, не в состоянии соотнести себя с собой из прошлого: «*Во время депрессии [моя прошлая личность] исчезла, будто ее никогда и не было... Я не могу вспомнить, каким был раньше*» (из личной беседы).

### Чувство мучительной несвободы

Многие из тех, кто страдает от депрессии, описывают ее как тюремную камеру, из которой нет выхода: «*Депрессия похожа на яму. Ты провалился в эту яму. Тебе оттуда не выбраться*» (из личной беседы). Распространенные метафоры (например, яма, туман, бесконечный тоннель) в равной степени отражают ощущение насильственного принуждения и бессилия: «*Ты бродишь среди густого тумана, из него нет выхода, ты не знаешь, куда идти, и у тебя не осталось сил. Туман прижимает тебя к земле, и тебе не выбраться*»<sup>67</sup>. Сильвия Плат, американская поэтесса, сравнивает депрессию со стеклянным колпаком: «*...где бы я ни очутилась – на палубе теплохода или в уличном кафе Парижа или Бангкока, – я и там пребывала бы под все тем же стеклянным колпаком и дышала бы только отравленным мною самой воздухом*»<sup>12</sup>. Ощущение пребывания взаперти часто описывают с помощью физических симптомов, таких как чувство неполного вдо-

ха, удушье или слабость, особенно характерно это для некоторых культур: «Жизнь с депрессией – это путь по темному удушливому тоннелю, которому нет конца»<sup>51</sup>. Тяжелое и болезненное тело так невыносимо, что становится тюрьмой само по себе: «Ты заключенный в тюрьме своей собственной головы»<sup>51</sup>. В попытках справиться с этим напряжением, некоторые безуспешно борются с этими ощущениями, а другие – пассивно принимают свое заключение: «Сил нет, ты закован и не можешь вырваться»<sup>67</sup>.

### **Потеря контроля над собственными мыслями**

Во время депрессии характерно чувство, что думать и концентрироваться практически невозможно. Человек в депрессии ощущает свои мысли спутанными и замутненными, будто бы их скрывает туман: «Это что-то вроде непонятной затуманенности... Я не могу думать, не могу концентрироваться. Я даже не могу нормально формулировать, когда говорю»<sup>40</sup>. Часто может возникнуть ощущение мыслительной перегруженности: «Это похоже на водоворот в голове, мысли кружатся без какой-либо на то причины и не имеют никакого смысла. Полный хаос»<sup>34</sup>.

Чувство потери контроля над собственными мыслями может усиливать ощущение потери контроля над собственным внутренним миром, в целом. Некоторые поглощены бесконечным «пережевыванием» депрессивных мыслей: «Мысли сами лезут в голову... Я бы хотел хоть иногда просто перестать думать, но мысли сами лезут. Я пытаюсь их остановить, но не могу»<sup>63</sup>. Навязчивые депрессивные мысли наполнены чувством вины, ощущением неадекватности и тревогой, от них невозможно отвлечься, будто у них собственное сознание. Люди переполнены мыслями, потому что не находят сил выдерживать такое количество негативных мыслей и страдания, которые они причиняют: «Я пытаюсь отвлечься, но мозг приказывает волноваться о первом, о втором, о третьем... Невозможно концентрироваться на чем-либо, кроме мыслей в голове»<sup>43</sup>.

### **Потеря возможности влиять на окружающий мир**

Исходя из вышеописанного становится ясно, что во время депрессии может быть потеряна возможность действовать эффективно и осмысленно: «Я чувствую, что совсем ничего не контролирую и нет никакой возможности обрести контроль, взять жизнь в свои руки или, по крайней мере, взять хоть что-то в свои руки»<sup>52</sup>. Даже самые незамысловатые рутинные дела и обязанности становятся непреодолимо сложными<sup>14</sup>: «Ты стоишь в гардеробе, окруженный кофточками, ты стоишь там целую вечность, не в силах принять решение, какую же надеть – зеленую или белую. Кажется, что от этого решения зависит вся жизнь»<sup>68</sup>.

Депрессию сопровождает чувство бессилия и удручающее непонимание того, сможет ли человек вынести повседневную жизнь, выполнить рутинные дела, находясь под воздействием настроения: «Я никогда не знал, смогу ли сделать то, что запланировано, пока не вылезу из кровати... Будто моя жизнь никогда мне и не принадлежала»<sup>66</sup>.

Люди с депрессией часто описывают нерешительность, которая лишает их возможности влиять на свою жизнь: «Я не могу принять самых простых решений. Каждый раз, когда я пытаюсь, у меня ничего не выходит»<sup>41</sup>. Нерешительность тесно связана со сниженным чувством вовлеченности в жизнь: «Любое решение состояло из тысяч маленьких решений. И это при том, что ты даже не чувствуешь себя полноценной частью мира вокруг» (из личной беседы).

### **Чувство душевного онемения, пустоты, не-существования, смерти**

Одним из наиболее драматичных состояний во время депрессии является потеря жизнеспособности собственного «Я». «Я» воспринимается онемевшим, пустым, несуществующим, будто бродячая тень или мертвец<sup>70-72</sup>: «Я ощущал душевное онемение. Все, что раньше приносило мне удовольствие, теперь стало безразлично»<sup>19</sup>. Также это описывали как отсутствие мыслей и эмоций: «Ты как чистый лист, самого тебя нет, ты просто безжизненное существо... Ни чувств, ни мыслей, ничего... Чувство полного бесчувствия»<sup>53</sup>. Чувство пустоты настолько сильное и обезоруживающее, что лишает любой возможности эффективно функционировать: «Внутри меня все опустело: голова, тело, весь мир»<sup>49</sup>.

Это болезненное бесчувствие и внутреннее опустошение приводят к впечатлению, что человека вообще не существует: «Меня больше не существует»<sup>69</sup>. Обычно имманентное и неотъемлемое ощущение жизни и существования подвергается глубоким сомнениям и требует практической проверки: «Мой разум пуст, поэтому я должен продолжать движение, убеждаясь, что все еще жив»<sup>56</sup>. Наиболее тяжелой формой этого состояния является ощущение полного уничтожения собственного «Я». В таком состоянии люди могут чувствовать, будто исчезли совсем или умерли<sup>69</sup>: «Я чувствую себя мертвым. И совершенно уверен, что я – ничто, пустое место»<sup>60</sup>. Чувство, что человек мертв, что он не существует, может распространяться и на окружающий мир, могут возникать сомнения в его реальности: «Такое впечатление, что за дверью комнаты ничего нет»<sup>29</sup>. Ощущение не-существования тела и мира может достигать уровня бредовой убежденности (при синдроме Котара)<sup>73</sup>.

### **Мысли о смерти, как о возможном способе избавиться от страданий**

Жизнь, в которой присутствует описанное выше состояние, наполненное душевной и телесной болью, так невыносима, что эмоциональная смерть может даже облегчить его: «Я чувствую себя мертвым. Но пока я мертв, я избавлен от этой переполняющей, непреодолимой боли внутри меня»<sup>60</sup>. Для многих людей с депрессией жизнь становится бессмысленной, что приводит к убеждению, что смерть – единственный выход, чтобы облегчить экзистенциальную боль и отчаяние<sup>34</sup>. Смерть становится выходом, который избавляет от бессмысленности жизни и ощущения безвыходности: «Если быть честным, для меня реальный выход – только смерть»<sup>53</sup>. Суицид может показаться единственным возможным выходом, вместо кажущейся неотвратимой перспективы бесконечного страдания взаперти<sup>11</sup>: «Так или иначе, я должен умереть... И если умру, то все закончится. Закончатся воспоминания, которые несут постоянную боль, никакого давления реального мира. Мне кажется, что смерть сможет решить все мои проблемы»<sup>19</sup>. Размышления о суициде кажутся поиском возможности облегчить<sup>17</sup> жизнь себе и близким: «Сейчас я считаю, что смерть – это лучший выход... Моя смерть ранит моих близких, но это быстро пройдет, сейчас же я причиняю им боль каждую минуту... Мне легче умереть»<sup>17</sup>.

### **Депрессия и ощущение времени**

#### **Искажение биологических ритмов**

При депрессии распространенным состоянием является нарушение важнейших биоритмов, которыми определяется повседневная активность. Это проявляется расстройством базовых биологических функций, таких как цикл сна и

бодрствования, голода, либидо: «Я плохо спал... Плохо ел. У меня был запор... А еще болела спина и были проблемы в сексе»<sup>41</sup>. Влияние депрессии на биоритмы отражает нарушение глубинной (до-рефлекторной) согласованности между *soma* (греч. – тело) и *psyche* (греч. – душа), а также между человеком и окружающей средой<sup>74</sup>. Биоритмы могут быть рассинхронизированы («Я не могу уснуть. Лежу весь в поту, иногда дремлю, все как в бреду»<sup>75</sup>; инвертированы («Мое тело хотело спать. Я мог спать по 20 или 22 часа в сутки», из личной беседы); притуплены («[Я] ем лишь по необходимости: еда, как и все остальное, попадающее в сферу чувств, казалась в высшей степени безвкусной»<sup>15</sup>). Даже незначительные нарушения сна вызывают тревогу. Во время депрессии сон не приносит восстановления и отдыха: «Самым удручающим из всех нарушений базовых потребностей было расстройство сна... Утомление в сочетании с бессонницей – редкостная пытка»<sup>15</sup>.

### Чувство охваченности событиями прошлого

Во время депрессии движение вперед, в будущее, которое обычно дает смысл жизни<sup>69</sup>, останавливается и привязывает человека к прошлому<sup>38</sup>, лишая возможности вырваться из своего удушающего захвата: «Я не могу убежать от своего прошлого»<sup>60</sup>. Прошлое становится захватчиком, который стирает любую возможность существовать для настоящего и будущего<sup>69,76,77</sup>.

Мир при этом лишается положительных возможностей и изменений в будущем, а значимость событий прошлого не поддается переосмыслению. Прошлый опыт застывает и становится неотрывно связанным со всем, что есть в жизни<sup>69</sup>. Деяния прошлого оказываются неисправимыми ошибками, которые невозможно оправдать («Что посеешь, то и пожнешь. А я ничего хорошего не посеял»<sup>50</sup>) или забыть («Я страдаю хуже, чем убийца. Но в конце концов убийца забывает свое преступление и все проходит»<sup>7,39</sup>). Ошибки, совершенные в прошлом, разливаясь эхом, приносят вину, стыд и сожаление: «Вина за прошлое душит меня»<sup>56</sup>. Так как прошлое неизменно, многие убеждены, что заслуживают наказания, которое вскоре их настигнет: «Я должен быть наказан за свои прошлые прегрешения»<sup>56</sup>. В том числе сама по себе депрессия может субъективно восприниматься как наказание за ошибки, совершенные в прошлом, что потенциально может приводить к самоповреждающему поведению.

### Чувство, что настоящее время застыло

Перед лицом тиранического доминирования прошлого, во время депрессии настоящее время ощущается застрявшим, абсолютно недвижимым. Глядя на пейзаж, на котором ничто не имеет смысла, все просто проходит мимо<sup>69</sup>. В состоянии депрессии течение времени искажено и может ощущаться замедленным или даже остановившимся: «Я не помню дней напролет, потому что время остановилось»<sup>56</sup>. Необходимость пребывать в настоящем времени заставляет бесконечно наблюдать мир, лишенный какой-либо осмысленной надежды, в котором нет ничего нового или значимого: «Каждая минута тянется вечность»<sup>56</sup>. Когда человек не чувствует, что следующий день наступит, все кажется скучным, незначительным и бесцельным. Некоторые описывают полное замирание мира, по их ощущениям: «Я посмотрел в больничное окно, за ним я наблюдал беззвучно застывших птиц и увядшие цветы, покрытые пасмурной дымкой» (из личной беседы).

### Ощущение невозможности будущего

Так как время никуда не движется, для многих людей с депрессией будущее представляется пространством пусто-

ты, которое не сулит положительных перемен: «У меня было впечатление, что вместо будущего зияет огромная пустая черная дыра, в которую я направляюсь»<sup>53</sup>. Будущее наполнено нескончаемой болью и страданием: «Это похоже на жизнь в крошечной темноте, в которой никогда не было и не будет источника света»<sup>78</sup>. Иногда будущее воспринимают как блеклое повторение прошлого<sup>21</sup> или бесконечное продолжение тьмы настоящего: «Ясно было одно – в будущем надежды нет. Я был убежден, что навсегда останусь в таком состоянии и не смогу работать»<sup>14</sup>.

Для некоторых людей с депрессией характерно отрицание самого существования непредопределенного будущего, что исключает возможность любых улучшений<sup>62</sup>. Такое убеждение приводит к потере человеком надежды и направления движения: «Мысли о будущем вызывают у меня панику. Я не жду ничего, просто нечего ждать... и с чего бы мне думать, что станет лучше»<sup>53</sup>. Для некоторых будущее представляется всепроникающей угрозой, особенно угрозой быть осужденным окружающими. Таким образом иногда проявляется вина: человек с неприязнью ожидает судилища и наказания, которое за ним последует<sup>34</sup>. Депрессия становится клеткой, из которой нет выхода, ведь будущее не несет перемен<sup>69</sup>: «Вот что я могу сказать о депрессии – ощущение, что длится она будет вечно... без конца»<sup>34</sup>.

### Депрессия с точки зрения социального и культурального контекста

В этом разделе проведен анализ двух пересекающихся направлений: а) опыт проживания депрессии у людей из разных культурных, этнических, расовых и гендерных групп и б) особенности межличностного взаимодействия в период депрессии.

### Опыт проживания депрессии у людей из разных культурных, этнических, расовых и гендерных групп

#### Депрессия в разных культурах

Субъективные переживания во время депрессии в значительной степени зависят от окружения, тех норм и систем оценок, которые актуальны в обществе. Например, биомедицинская модель депрессии, которая преобладает в западных обществах, представляет депрессию, преимущественно как внутренне обусловленное расстройство настроения<sup>5</sup>. Но эта модель не является общепринятой<sup>19,81</sup>, в странах с низким и средним уровнем доходов часто с ней сосуществуют иные, в том числе конфликтующие, точки зрения (например, религиозная): «У меня был прием у психиатра, и у бобо [традиционный малайзийский целитель (шаман)]. Я знаю, что неправильно ходить к бобо, но я верю, что он поможет мне усилить мою веру... Я верю, что силой воли я смогу побороть свою болезнь»<sup>60</sup>.

В таком типе культур распространено представление о депрессии как о «проблеме первого мира»: «Это болезнь белых» (из личной беседы). Депрессивное состояние воспринимается как лень или слабость, к «эмоциональным потребностям» относятся с пренебрежением и ставят «базовые материальные потребности» на первое место: «Да я в порядке... Я грущу, у меня есть причины грустить... Это же не повышенное давление, не рак и не инфаркт... просто тоскливо на душе»<sup>60</sup>.

Недостаток медицинских знаний создает ложное представление о том, что с депрессией можно справиться самостоятельно, что накладывает ответственность на человека за его болезнь<sup>82,84</sup>: «Это не болезнь... Нужно просто взять



себя в руки, и депрессия пройдет»<sup>85</sup>. Например, среди коренных народов Австралии считалось, что депрессия – проявление вредоносного действия духов, которые нанесли рану или послали слабость<sup>86</sup>, соответственно, она не требует медицинской помощи: «Духи могут посылать очень сильную грусть, или тоску, или злобу, или даже настоящую болезнь, как мне, тогда доктора ничем не помогут»<sup>87</sup>.

Культуры, в которых преобладает коллективистский взгляд на личность, депрессия может восприниматься как телесный, межличностный или даже «атмосферный» феномен<sup>5</sup>. Телесные переживания при депрессии в таких культурах имеют собственный колорит, в латинских и средиземноморских странах это «неврозы» и «головные боли», в Китае и странах Азии «расшиатанность», «слабость», «усталость», а на Среднем Востоке – «сердечные боли»<sup>34,88</sup>.

### Депрессия среди этнических и расовых меньшинств

Культуральные различия среди этнических и расовых меньшинств также оказывают значимое влияние на опыт проживания депрессии. Фактором, отягощающим ситуацию, может выступать недоверие к медицинским работникам: «Да что они знают про меня? Я не буду с ними говорить. Они смеются, мы же с ними чужаки, зачем с ними говорить» (выходец из Юго-Восточной Азии в Великобритании)<sup>89</sup>.

Ощущение отсутствия принадлежности к основной социальной группе утяжеляет чувство изолированности и непохожести, которое выражено при депрессии<sup>90</sup>, ухудшая эмоциональное состояние: «Моя депрессия не такая, как у Сьюзи Энн? Почему они будут лечить ее как-то иначе?» (афроамериканка из США)<sup>89</sup>. По отношению к людям с депрессией встречается и дискриминация: «Я – представитель национального меньшинства в Индонезии, поэтому систематически сталкиваюсь с дискриминацией... ко мне всегда относятся с недоверием» (из личной беседы).

### Депрессия среди представителей разных гендеров

Мужчины и женщины одинаково часто испытывают негативный взгляд на себя и сниженную самооценку («Я потерял всю уверенность в себе»<sup>91</sup>; «Все мои слабости теперь как на ладони»<sup>63</sup>), но эти явления могут отличаться в зависимости от гендерных стереотипов.

Стереотипы о мужчинах предполагают, что они должны все держать под контролем, быть успешными, самоуверенными и не показывать даже намека на слабость<sup>18,52,92,93</sup>: «Мы же растем с этим: мужики не плачут... так говорит нам общество... «не будь нюней»»<sup>94</sup>. Для мужчин принять наличие эмоционального дискомфорта и искажений мышления, появляющихся во время депрессии, гораздо сложнее<sup>41,95</sup>: «Ты должен быть настолько мужественным, насколько это возможно... и это не подразумевает открытое выражение эмоций»<sup>92</sup>.

С другой стороны, женщины сталкиваются с объективизацией и стереотипами о женской эмоциональности («Ну девочки просто чаще переживают обо всяком, так что это нормально»<sup>6</sup>) или материнства («Я бросила детей... я не готовлю и не одеваю их уже года четыре. Мне так стыдно за это»<sup>41</sup>; «у такой матери сердце скрыто во мраке и не помнит солнечных дней»<sup>11</sup>).

### Особенности межличностного взаимодействия в период депрессии

#### Трудности при общении

Депрессия глубочайшим образом влияет на ощущение контакта с окружающими людьми, что не всегда бывает по-

нято ими: «Таким образом те, кто не испытал это состояние в его крайней форме, едва ли способны его понять»<sup>15</sup>. Посылать какие-либо сигналы и адекватно взаимодействовать с совершенной чужеродным миром становится очень сложно<sup>34</sup>: «Как же мне плохо, этого просто невозможно описать словами... Я человек привыкший говорить, описывать, общаться. Теперь меня будто обокрали, лишили последней радости: возможности выражать свои чувства»<sup>60</sup>.

Во время депрессии чувство отторжения со стороны окружающих лишает людей общения<sup>34,96</sup>. Изоляция и потеря навыка считывать невербальные сигналы, получая таким образом информацию о чувствах и мотивах других людей, приводит к ухудшению самочувствия. Все это заставляет страдать и приводит к необходимости постоянно объяснять близким свое состояние: «Мне было сложно описать свое состояние кому-то. Особенно когда кто-то пытается узнать, что со мной. Я понимаю, какие у меня проблемы, но не знаю, как объяснить»<sup>51</sup>.

В попытках восстановить значимые связи с окружающими и объяснить свое состояние люди прибегают к помощи метафор, без которых было бы невозможно перевести суть явления в вербальную плоскость и описать самочувствие<sup>97</sup>. Характерной метафорой является ограничение движений («Я не могу двигаться; чтобы взять кружку, приходится прикладывать усилие»<sup>41</sup>); ощущение, что ты «уперся в стену»<sup>98</sup>, или «сидишь на дне ямы»<sup>98</sup>, или «в темной комнате»<sup>98</sup>; кроме этого, искаженное восприятие внешнего мира и самого себя умножается на невыразимое чувство изоляции и безнадежности («Темно даже в солнечный день. То есть я не мог почувствовать солнце; на улице оно ярко светит каждый день, но я этого не ощущаю. Я чувствую его тепло на своей коже, но не ощущаю солнце. Это темнейший мрак. Свет не может в него проникнуть», из личной беседы).

### Чувство одиночества и отчужденности

Чувства социальной и личностной изоляции, непонятности окружающими, отрезанности от мира играют огромную роль в том, как будет прожита депрессия<sup>34</sup>. Взаимодействие с другими людьми становится дискомфортным<sup>99</sup> («Я стараюсь избегать людей, потому что некоторые их слова могут сильно ранить»<sup>45</sup>), бессмысленным («Люди только и говорят, что обо всякой ерунде, до которой мне никакого дела»<sup>43</sup>), или даже болезненным («Социализация для меня была чем-то вроде селфхарма, потому что мне было больно от общения», из личной беседы). Поэтесса С. Плат, описывая свою борьбу с депрессией, отмечала, что особенно тяжелей был груз ожиданий, касавшихся поведения: «И терпеть не могу, когда спрашивают: «Как вы себя чувствуете?» – зная, что чувствуешь себя препарированной, и ожидая услышать в ответ: «Спасибо, хорошо»»<sup>12</sup>.

Недоверчивость, а иногда и вполне конкретное ощущение опасности или угрозы со стороны окружающих также часто сопровождает общение с другими людьми во время депрессии: «Этот, типа, нападение какое-то, типа, все вокруг хотят на меня напасть»<sup>53</sup>. Недоверие сопровождается ревностью и негодованием<sup>43,75,100</sup>, а иногда и параноидальной подозрительностью: «У меня ощущение, что люди обсуждают меня между собой»<sup>41</sup>.

Нередко, из-за ощущения постоянного давления социальных ожиданий, побег из общества воспринимается с облегчением: «Мне легче в изоляции. Я люблю проводить там время» (из личной беседы). Когда общение вызывает ощутимые трудности, бегство от людей становится эффективной стратегией: «Жизнь в одиночестве – просто пушка. Очень легко спрятаться подальше от всех проблем, когда ты один»<sup>101</sup>.



Изоляция становится своего рода щитом, за которым можно спрятаться от окружающих («Хочется просто спрятаться от всего, больше ничего»<sup>68</sup>), при этом гнетущее чувство одиночества также не отступает: «Зачем мне вообще дальше жить? Никто меня не любит. Никто!»<sup>102</sup>. Оторванность от окружающих приводит к появлению жгучего желания близости и отношений: «Мне не хватает взаимопонимания в браке и на работе, которое было раньше. Когда оно ушло, все начало разваливаться»<sup>103</sup>.

### Проявления стигматизации и стереотипов

Отдельной проблемной областью жизни с депрессией является подверженность стигматизации, которая зачастую исходит от самого человека и проявляется стыдом, виной и отношением к себе как к бесполезному и слабому<sup>78,100,104</sup> («Отношение, распространенное в обществе, существует и внутри человека, и проявляется в самостигматизации... в мыслях, что мы ленивые и бесполезные», из личной беседы) или убежденностью в меньших возможностях, по сравнению с окружающими («Рассказать о том, что с тобой, – показать слабость, свою изнанку. Они будут разочарованы, узнав, что я слабак, который не может справиться с жизнью»<sup>94</sup>).

Часто, чтобы справиться со стигматизацией, люди скрывают свои страдания: «Будто у тебя две разные личности»<sup>43</sup>. Прятать боль за маской энергичности и удовольствия – изматывающая задача: «Приходилось заставлять себя натянуть улыбку»<sup>51</sup>; «Я уже не выдерживаю похода на работу, где мне приходится постоянно притворяться и прятать за фасадом счастья и стойкости. Возвращаясь домой, я только и делаю что плачу»<sup>20</sup>.

Стереотипы губительно действуют на человека, который страдает от депрессии («Люди считают, что ты строишь из себя жертву или дурачишься... что я сам хочу, чтобы мне было плохо»<sup>85</sup>), также и непонимание со стороны семьи («Мои родители считают, что я не болею»<sup>105</sup>; «Это не нормально, что меня называют психом в собственной семье»<sup>19</sup>). Комментарии в ключе «Это твой выбор – быть несчастными или счастливым»<sup>51</sup> или «Нам всем бывает грустно»<sup>94</sup> часто приносят лишь больший вред, сравнивая расстройство с «чем-то, что ты сам себе выдумал»<sup>85</sup>. Стигматизация и стереотипы усиливают страдания, убеждая людей в том, что они сами ответственны за свое депрессивное расстройство.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ И ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ (RECOVERY) ОТ ДЕПРЕССИИ

В этом разделе описан опыт лечения и выздоровления от депрессии через рассмотрение следующих перекликающихся тем: а) субъективная природа выздоровления, б) опыт получения фармакологической терапии, в) опыт получения психотерапии и г) опыт получения помощи, связанной с социализацией и физическим состоянием.

### Субъективная природа выздоровления

#### Ощущения от разных подходов к выздоровлению

Среди многих людей сам процесс выздоровления и опыт разных, порой контрастно отличных, лечебных процедур вызывает амбивалентные впечатления. Само понятие «выздоровление» может значить как самопроизвольное исчезновение симптомов, так и возвращение к себе «настоящему», либо обнаружение надежды в будущем, или обретение внутренней зрелости, а может, и что-то похожее на все вышеописанное. Иногда лечение приобретает непредсказуемые интерпретации, и для пациентов в слове «исследова-

ние» («discovery») заключается больше смысла, чем в слове «выздоровление» («recovery»): «Для меня слово «исследование» предпочтительнее, чем «выздоровление»... это приключенческое исследование, у которого совсем не обязательно должно быть завершение» (из личной беседы).

Процесс выздоровления подразумевает признание того, что депрессия представляет собой не просто расстройство в биомедицинском смысле, но, в более широком смысле, речь идет о проживании опыта болезни<sup>106-108</sup>. Само по себе пребывание в состоянии депрессии является иной формой восприятия мира<sup>109</sup>. В связи с этим такой жизненный опыт может иметь и некоторые позитивные, в экзистенциальном смысле, аспекты: «Что изменилось? Ну, мой взгляд на жизнь, я ее полюбил, искренне»<sup>110</sup>.

Для некоторых выздоровление становится похоже на перестройку собственной жизни для достижения стабильности и функционирования: «Я прилагаю огромные усилия, чтобы держаться и нормально функционировать»<sup>111</sup>. Однако важно подчеркнуть, что для выздоровления необходимо принять тот факт, что человек хотя бы частично в состоянии влиять на свою жизнь, а не застрял в депрессии навечно<sup>74</sup>. Перемены и возможности появятся вновь, даже после длительного отсутствия. Возможность вернуть благополучие не значит, что депрессии не существует, а лишь напоминает о тех ограничениях, которые могут возникать: «У меня появилась надежда, что жизнь не кончена, даже если придется кое-что в ней поменять»<sup>105</sup>.

### Понимание выздоровления в качестве путешествия

Большинство людей описывают свое выздоровление от депрессии как путешествие: человек проходит через тяжелые испытания, чтобы достигнуть благополучия в конце пути, обретя силу. Чтобы справиться с этой задачей, зачастую необходимо сменить угол зрения на самого себя, вырасти как личность, принять, что во время лечения не все зависит от меня самого (например, медикаменты и другие люди): «Я часто повторяю, что моя борьба с депрессией многому меня научила... теперь я живу более осознанно и полноценно»<sup>112</sup>.

С другой стороны, не всегда выздоровление ощущается как личностный рост. Для некоторых дистресс, который они испытывают во время депрессии, сопровождается желанием лишь поскорее избавиться от нее и забыть об этом состоянии, как о страшном сне: «Доктор, ну когда я уже стану собой?» (из личной беседы). Однако идеализация депрессии и процесса выздоровления от нее не менее пагубна для некоторых: «Как по мне, это странно, что кто-то “учится” через опыт депрессии. Для меня она не имеет ничего общего с духовным путешествием или “обретением себя”»<sup>16</sup>.

Действительно, дорога, по которой проходит путь выздоровления, вовсе не такая гладкая, а цель путешествия не такая прозрачная, как может показаться: «Выздоровление – процесс нелинейный, на нем много завихрений. Это долгий процесс. Изучение жизни как таковой» (из личной беседы). Более того, в разные периоды один и тот же человек может по-разному воспринимать свое выздоровление. Глядя на происходящее, обнаруживается множество полутонов и искажений: «Более точно это можно сравнить с движением по спирали, нежели с прямой дорогой» (из личной беседы).

### Осознание собственной уязвимости и необходимости профессиональной помощи

Часто люди с депрессией говорят о том, что не смогли бы справиться с ней без чьей-либо помощи и поддержки: «Если бы не они, я не знаю, что бы произошло»<sup>113</sup>. Несмотря

на то, что некоторые отказываются от профессиональной помощи, большинство все же ищет помощи со стороны профессионалов, которые бы поспособствовали выздоровлению: «У меня всегда есть страховочная сеть, даже если я оступлюсь, она не даст мне разбиться»<sup>110</sup>.

Нелегко искать профессиональную помощь, понимая собственную уязвимость. При этом необходимость в такой помощи во время депрессии крайне велика: «Приходится просить помощи, потому что сам ты точно не справишься»<sup>114</sup>. Из-за этого уязвимость к отказу и отторжению может усиливаться: «Что может быть хуже во время депрессии, чем быть отвергнутым?»<sup>114</sup>. У некоторых при этом присутствует убеждение о том, что специалисты в области психического здоровья на самом деле не понимают всю глубину состояния, которое они лечат, так как сами не пережили подобного: «Для меня, пережившего депрессию, человек, который не был в депрессии, но лечит ее или пишет о ней, равнозначен стоматологу, который никогда не чувствовал зубной боли»<sup>14</sup>.

## Опыт приема фармакотерапии

### Двойственные впечатления от приема антидепрессантов

При изучении опыта приема фармакотерапии были обнаружены противоречивые высказывания и некоторая двойственность: «Депрессию невозможно вылечить, даже лекарствами. Но без препаратов я чувствую себя хуже. Так что, несмотря на страх побочных эффектов, я буду их принимать ежедневно всю жизнь»<sup>115</sup>. В разных культурах взгляды отличаются, но большинство людей считает, что антидепрессанты необходимы для их выздоровления и улучшения самочувствия: «Они мне очень помогли, дали опору, от которой можно было оттолкнуться»<sup>116</sup>. Даже когда антидепрессанты не полностью решали проблему, эффект от них был ощутимым: «[Антидепрессанты] не уничтожили депрессию на корню, но значительно уменьшили переживания»<sup>16</sup>. При этом некоторые считают, что от антидепрессантов может возникнуть зависимость: «Тебе становится лучше, когда ты принимаешь лекарства, а потом не можешь их бросить»<sup>86</sup>.

В случаях, когда антидепрессанты выписывают без учета индивидуальных особенностей пациента, чаще возникают трудности<sup>117,118</sup>. Этим объясняется, что нередко люди могут жаловаться на то, что антидепрессант не решает важнейших проблем: «Я считал, что лекарства не решат тех проблем, которые вызвали депрессию» (из личной беседы). В случаях же, когда психиатр подробно объясняет механизм действия и возможные риски, ассоциированные с назначенными препаратами, повышается приверженность к терапии, так как возникает искренний человеческий контакт: «Я же многого не знаю и многого не понимаю в этих делах, а он (врач) может это объяснить... мне нравится, когда я понимаю, что происходит, так я чувствую себя лучше. Это помогает более объективно взглянуть на свое состояние»<sup>119</sup>. В то же время для человека может быть трудно воспринять такой объем «технической» информации и переварить его, что приводит к невозможности принять решение: «Мне непонятно, как разные таблетки на меня будут влиять. Сложно как-то обсуждать и соглашаться с чем-либо, когда нет достаточного понимания ситуации»<sup>120</sup>.

## Опыт получения психотерапии

### Быть услышанным и получить поддержку

Глобально во время депрессии психотерапия воспринимается как некое безопасное пространство, в котором те-

бе будут рады и поймут и где ты сможешь говорить свободно о своих страданиях и проблемах. Чувства, возникающие во время психотерапии, иногда описывают как облегчение или освобождение («Я впервые просто выговорил(ась), и это было огромным облегчением»<sup>52</sup>), или как свободу быть самим собой, показывая все свои слабости.

Кроме того, многими отмечается важность получения экспертного знания о том, как справляться со своим состоянием более эффективно. Это подчеркивает важность вовлечения в восстановительный процесс самого человека, чтобы дать ощущение управления жизнью: «[Психотерапия] позволяла мне почувствовать себя сильнее»<sup>121</sup>.

### Чувство, что перемены приносят улучшение

Те, кто имел опыт психотерапии, описывали множество положительных эффектов на свою жизнь в самых разных областях: «Психотерапия помогла мне во многом... Изменилось буквально все... и отношения, и все на свете» (из личной беседы). В результате психотерапии часто повышается осознанность и уверенность в будущем: «Я чувствую, что у меня есть инструменты, чтобы справиться со всеми превратностями судьбы, потому что я лучше понимаю свои внутренние процессы»<sup>111</sup>.

Самосовершенствование путем психотерапии облегчает вовлечение во взаимодействие с другими людьми, у которых есть чему научиться: «Мой нынешний девиз: я не вкладываюсь в то, что мне ничего не дает. Я не думаю, что это эгоизм. Я лишь считаю со своими потребностями»<sup>111</sup>. Психотерапия может помочь понять, что человек хочет от жизни, и предложить новые точки зрения: «Благодаря психотерапии я взглянул на многие вещи иначе, и это помогло разрешить некоторые трудности... к которым требовался несколько иной подход, чем был раньше»<sup>122</sup>.

Люди чувствуют себя лучше, так как знают, как им справляться со своими эмоциями и как определять, что вообще с ними происходит: «Я даже не знал, что я скатываюсь в депрессию. Теперь же, когда мне становится хуже, я знаю, что делать»<sup>110</sup>. Кроме того, психотерапия помогает замечать слабые места: «Я все еще хрупок... и, чтобы обезопасить себя, я использую навыки, полученные во время терапии»<sup>123</sup>.

### Ощущение отсутствия эффекта и угрозы для личности со стороны психотерапии

Описанный выше положительный опыт разделяют не все. Например, для некоторых психотерапия становится угрозой для личности, идентичности и не совпадает с ценностями и убеждениями человека: «Лишает меня какой-то части», – или: «Раскрывает мое прикрытие»<sup>52</sup>. Некоторые боятся начинать терапию, чтобы не обнажать свою слабость: «Мне не хотелось, чтобы меня считали слабым или психически больным»<sup>52</sup>.

Часть людей не понимает смысла или не видит эффекта от психотерапии: «Я все еще не понимаю, в чем смысл этих разговоров. Иногда мне только хуже после сессии»<sup>122</sup>. Другие отмечают, что психотерапия не отвечает всем их потребностям или ожиданиям, и в итоге не приводит к улучшению: «В процессе терапии многое мы разобрали, но далеко не все, будто не все части пазла на своих местах»<sup>111</sup>.

Иногда недостаточный эффект от психотерапии становится косвенным подтверждением невозможности что-либо изменить или полностью восстановиться: «Ну хорошо, терапия пройдена, и что теперь? Для чего были потрачены деньги, время и силы? Ничего не изменилось»<sup>122</sup>.

## Опыт получения помощи, связанной с социализацией и физическим состоянием

### Укрепление личности

Те, кто находится в процессе выздоровления от депрессии, говорят о том, что терапия занятостью позволяет им почувствовать себя более устойчиво по отношению к своим мыслям и эмоциям, повышает самооценку и уверенность в себе и облегчает взаимодействие с собой: «Она напомнила мне о том, каких успехов я добился в жизни, и это подарило мне надежду, что у меня снова получится»<sup>124</sup>. Иногда удовольствие приносит обретение нового навыка, о котором раньше не думалось: «Я осознаю результат своей деятельности, я достиг чего-то без особого труда»<sup>125</sup>. Понимание своих способностей помогает взглянуть иначе на те испытания, которые предлагает жизнь, и захотеть приступить к их решению, питая надежду на светлое будущее: «Если хочешь чего-то добиться, то нужно начинать со старых проблем, а потом уже переходить к чему-то новому, тогда ты увидишь прогресс»<sup>124</sup>.

Многие люди с депрессией отмечают, что социальные мероприятия помогают сфокусироваться на практических проблемах: «Пока я не сделала эти бусы, я и не знала о том, что во мне столько креатива. Во время работы я расслабилась и забыла о своих проблемах»<sup>124</sup>. В том числе терапия занятостью отвлекает от негативных мыслей: «Мне было так грустно весь день, просто беда, но, взявшись за гитарный гриф, мне удалось вернуться в действительность и в конце концов посмеяться и отдохнуть»<sup>124</sup>.

Однако не любое занятие будет полезным, потому что для человека с депрессией неприятно сталкиваться со сложностями, с которыми не сталкиваются окружающие.

### Получение взаимной поддержки

Часто словом «поддержка» описывают моменты, во время которых человек чувствует себя принятым и понятым. Отношения с окружающими на равных помогают почувствовать себя менее отстраненно: «Мы все разделяем чужую проблему и боль, но в то же время мы готовы посмеяться, так что не заскучаешь»<sup>49</sup>.

В таких коллективах, где все борются с депрессией, можно завести друзей, которые могут прийти на помощь: «Господь направил ко мне человека в момент нужды, и он был для меня словно ангел... он просто вытащил меня из этой темной дыры»<sup>126</sup>. Но не все разделяют удовольствие от таких групп самопомощи и высказываются об этом так: «Мне не нравится встречаться с очевидно психически больными людьми... Я вижу в них себя... Мне жаль, что я вообще пришла на группу»<sup>105</sup>.

### Восстановление телесного опыта

Люди, живущие с депрессией, говорят о том, что упражнения помогают вовлечься в общение с другими и в жизнь в целом: «Когда я упражняюсь, я выхожу из своего пузыря, у меня появляется уверенность в том, что будет дальше, и мне нравится наблюдать за тем, как все занимают»<sup>125</sup>. Упражнения могут включать планирование, домашние дела или проявление инициативы в социальных контактах. Это может приносить чувство облегчения: «Это помогает вскрыть скорлупу, в которой ты прячешься, и придает сил вылезти из нее»<sup>125</sup>.

Часто люди отзываются о физических упражнениях как о способе вновь обрести себя. Иногда даже отмечают, что это восстанавливает ощущение жизни в теле: «Я замечаю, что тело расслабляется и ощущается более живым, я лучше его чувствую»<sup>125</sup>. Эти высказывания подчеркивают,

что через физические упражнения можно восстановить телесный опыт: «Я чувствую, что и тело, и разум приходят в себя. Я их возвращаю»<sup>125</sup>. На фоне улучшения телесного опыта улучшается и контакт с самим собой, человек «заземляется» и четче воспринимает связь с телом<sup>59,127</sup>.

Тем не менее, некоторые люди сообщают о необходимости внешней стимуляции для физических занятий: «Нужно, чтобы кто-то тебя реально туда притащил. Я просто не могу заставить себя туда прийти, если меня там никто не ждет»<sup>125</sup>. Для многих недостаток мотивации приводит к долгим периодам пониженной активности: «Мне никогда не хватает сил, чтобы заняться физическими нагрузками» (из личной беседы). Для некоторых спорт становится разочарованием, потому что не отвечает их желаниям и ожиданиям и кажется бессмысленным: «Я ожидал какой-то эйфории от этого, но ничего похожего не испытал»<sup>125</sup>.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эта работа описывает результат анализа прямой речи тех, кто имеет опыт жизни с монополярной депрессией. Мы дали голос тем страданиям, эмоциям, одиночеству и отчаянной потребности в помощи, которые испытывают люди. Как и наша предыдущая работа<sup>23</sup>, эта статья главным образом принадлежит тем, кто пережил депрессию, их семьям и тем, кто за ними ухаживает.

Наш подход привнес свежий взгляд на проблему депрессии. Живой субъективный опыт страдания возможно запечатлеть только через взгляд от первого лица, и он не допускает возможность исключения или недостаточного представления людей с депрессией<sup>128</sup>. Важно отметить, что мы не изучали то, насколько верно высказанные мысли отражают депрессивное состояние. Главной задачей этого исследования было «дать слово» тем, кто является экспертом по жизни с депрессией, и интегрировать феноменологические представления, а не изучить некую исследовательскую гипотезу. Таким образом в исследовании выделен определяющий (парадигмальный) образ депрессии. Это доказывает, что «разнообразие клинических форм»<sup>129</sup> – это не уникальные варианты депрессии, а лишь множество интерпретаций одного состояния. Эти данные согласуются с другими исследованиями, направленными на изучение депрессии на индивидуальном уровне<sup>118</sup>.

Несмотря на значимую разнородность, нам удалось установить наиболее распространенные категории, в которые укладывается опыт радикального изменения отношения человека к своим эмоциям, телу, личности и времени. Изменения эмоционального и телесного восприятия проявляются чувством переполненности отрицательными эмоциями, невозможностью испытывать положительные эмоции, оторванностью от разума, тела и мира. Изменения восприятия самого себя представлены потерей смыслов и экзистенциальной безнадежностью, диссонансом между прошлым и нынешним собой, чувством мучительной несвободы, потерей контроля над мыслями, потерей возможности влиять на мир, чувством онемения, опустошения и не-существования, смерти и мыслей о смерти как о способе избежать страданий. Кроме этого, описано искаженное восприятие времени (нарушение биоритмов, переполненность прошлым, замедление настоящего и невозможность будущего). Эти структурные изменения неразрывно связаны между собой в целостный опыт искажения экзистенциального самоощущения, который отражает всеобъемлющее нарушение принадлежности к миру<sup>34,130</sup>.

Мир очень редко становится отделен от нашего восприятия, наоборот, он часть того, что неразрывно связано с нами, даже если мы этого не замечаем<sup>131,132</sup>. Описанные нами явления подтверждают, что депрессия нарушает нечто фундаментальное в нашей жизни – ощущение принадлеж-



ности к комфортному и знакомому миру<sup>34</sup>. Наш анализ подтверждает, что депрессия нарушает принципиально важное восприятие мира<sup>130</sup>.

Экзистенциальный сдвиг, который человек обнаруживает в себе, может быть сформулирован только через эмоции, тело, собственную личность и время. Кроме того, возникают и структурные изменения в межличностном взаимодействии, которые приводят к усилению чувства оторванности от других людей. Во время депрессии возникают проблемы в общении, ощущение одиночества и покинутости, люди подвергаются стигматизации и формированию стереотипов. Это приводит к замкнутости и уходу из окружающей жизни. Люди во время депрессии ощущают себя в ином мире, в изолированной чужеродной реальности, в которой окружающие не несут ничего, кроме угрозы<sup>34</sup>.

Также было установлено, что опыт депрессии представлен по-разному в зависимости от культуральных, этнических, расовых и гендерных факторов. Так в культурах, где преобладает коллективистический взгляд на личность, депрессия чаще воспринимается как телесное и межличностное явление, нежели как психическое<sup>5</sup>. Потеря чувства жизнеспособности тела сочетается с отчуждением эмоций и личности. Через ощущение пребывания запертым в теле формируется граница между телесным и психическим. Это означает, что для лучшего понимания состояния во время депрессии нам следует избегать навязчивого дуализма души и тела. Традиционное разделение души и тела растет из декартовской дихотомии и научного позитивизма<sup>133</sup>. Подразумевается, что разум и аффект содержатся исключительно в мозге, ящике для наблюдения, и совершенно оторваны от остальной части живого и движущегося, привязанного к внешней среде целостного организма<sup>5</sup>. С другой стороны, психологический редукционизм приводит к восприятию депрессии как к чисто механическому нарушению внутри психики (например, ошибочной обработке информации<sup>134,135</sup>). В обоих случаях депрессия оторвана от тела и спрятана в отдельный контейнер<sup>5</sup>. В результате реальные, вполне телесные переживания при депрессии относят к вторичным проявлениям «соматизации»<sup>5</sup>. С другой стороны, телесные переживания при депрессии – это важнейшее направление, несущее в себе анти-редукционистский взгляд. Нам стоит воспринимать депрессивные состояния как расстроенную связь между телом и миром общих эмоций<sup>5</sup>, а не как внутриличностные состояния, локализованные в *psyche* или в мозге.

Мы изучили разнообразие индивидуального восприятия процесса выздоровления. Некоторые считают выздоровление путешествием, основанным на возможности осознать необходимость профессиональной помощи, другие же просто хотят как можно скорее избавиться от болезни и забыть о ней либо воспринимают выздоровление иначе во многих аспектах. Опыт приема фармакотерапии различался, и для некоторых был амбивалентным (ощущался необходимым, но в то же время пугающим из-за возможных побочных эффектов или субъективного ощущения зависимости), как и опыт психотерапии (кто-то чувствовал, что его выслушали, поддержали и помогли измениться, другие испытывали угрозу для личности и сомнения насчет эффективности). О видах помощи, связанных с социализацией и физическим состоянием, отзывались как о поддерживающих, позволяющих саморазвиваться, получать взаимную поддержку и восстанавливать телесные ощущения. При планировании адекватного ухода и помощи людям с депрессией необходимо в первую очередь опираться на то, каково это – получать такого рода помощь.

Помимо прочего, это исследование позволило состояться диалогу между экспертами-клиницистами и исследователями. В то время как биологически ориентированный подход

вытесняет и маргинализирует субъективный взгляд, мы считаем, что депрессия не может быть полноценно изучена и понята при пренебрежении этим опытом. В клинической практике наше исследование может дополнить биологические подходы, позволяя клиницистам сблизиться с людьми во время депрессии, ведь «наука о людях... начинается с человеческих отношений между людьми и продолжается путем сохранения человеческих отношений»<sup>136</sup>. С научной точки зрения в нашей работе сделан шаг в сторону от традиционной феноменологической и философской парадигмы, что помогает сформулировать язык, который будет понятен всем.

Мы надеемся, что наша работа будет полезна как тем, кто страдает депрессией, так и тем, кто помогает им. Результаты исследования имеют значимый потенциал в качестве обучающего материала для медицинских специалистов, а также в качестве информационного материала для людей с депрессией, их семей и организаций. Система здравоохранения и исследователи могут использовать эту совместно созданную базу живого опыта депрессии для реализации информационных и стратегических задач<sup>137</sup>.

В конце концов, это путешествие сквозь опыт жизни с депрессией может помочь нам лучше понять природу собственных эмоций и чувств, каково это – верить во что-то, на что-то надеяться, и что значит быть живым человеком.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

P. Fusar-Poli и A. Estradé также внесли равный вклад в исследование.

#### Библиография

1. Maj M. Development and validation of the current concept of major depression. *Psychopathology* 2012;45:135-46.
2. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization, 2021.
3. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022; 27:281-95.
4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
5. Fuchs T. Depression, intercorporeality, and interaffectivity. *J Conscious Stud* 2013;20:219-38.
6. Radden J. The self and its moods in depression and mania. *J Conscious Stud* 2013;20:80-102.
7. Ratcliffe M. Depression, guilt and emotional depth. *Inquiry* 2010;53:602-26.
8. Ratcliffe M. The phenomenology of depression and the nature of empathy. *Med Health Care Philos* 2014;17:269-80.
9. Sass LA, Pienkos E. Varieties of self-experience: comparative phenomenology of melancholia, mania, and schizophrenia, Part 1. *J Conscious Stud* 2013;20: 103-30.
10. Stanghellini G, Broome MR, Fernandez A et al. The Oxford handbook of phenomenological psychopathology. Oxford: Oxford University Press, 2019.
11. Merkin D. This close to happy: a reckoning with depression. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2017.
12. Plath S. The bell jar. London: Faber & Faber, 1966.
13. Solomon A. The noonday demon. An anatomy of depression. London: Vintage, 2002.
14. Wolpert L. Malignant sadness: the anatomy of depression. London: Faber & Faber, 1999.
15. Styron W. Darkness visible: a memoir of madness. London: Vintage, 2001.
16. Burnard P. Sisyphus happy: the experience of depression. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:242-6.
17. Brampton S. Shoot the damn dog. A memoir of depression. London: Bloomsbury, 2008.
18. Lott T. The scent of dried roses. New York: Viking, 1996.



20. Anto SG, Colucci E. Free from pasung: a story of chaining and freedom in Indonesia told through painting, poetry and narration. *World Cult Psychiatry Res Rev* 2015;10:149-67.
21. White LA. When the world leaves you behind. Unpublished manuscript.
22. Scialabba G. How to be depressed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2020.
23. Tolstoj L. A confession. Mineola: Dover, 2005.
24. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry* 2022;21:168-88.
25. de Serpa OD, Leal EM, Muñoz NM. The centrality of narratives in the mental health clinic, care and research. *Philos Psychiatr Psychol* 2019;26:155-64.
26. Estradé A, Onwumere J, Venables J et al. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *Psychopathology* 2023; doi:10.1159/000528513.
27. Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum psychosis: madness, mania, and melancholia in motherhood. *Am J Psychiatry* 2016;173:1179-88.
28. Jones I, Cantwell R. The classification of perinatal mood disorders – suggestions for DSMV and ICD11. *Arch Womens Ment Health* 2010;13:33-6.
29. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18022.
30. Sheehan DV, Lecubrier Y, Sheehan H et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
31. Maj M. Fixing thresholds along the continuum of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:459-60.
32. Maj M. When does depression become a mental disorder? *Br J Psychiatry* 2011;199:85-6.
33. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
34. Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:687-92.
35. Ratcliffe M. Experiences of depression: a study in phenomenology. Oxford: Oxford University Press, 2015. QSR International Pty Ltd. NVivo. <https://www.qsrinternational.com/nvivo-qualitative-data-analysis-software/home>.
36. Broome MR, Harland R, Owen GS et al. The Maudsley reader in phenomenological psychiatry. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Payments guidance for researchers and professionals. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2022.
38. Fuchs T. The phenomenology of shame, guilt and the body in body dysmorphic disorder and depression. *J Phenomenol Psychol* 2002;33:223-43.
39. Rowe D. The experience of depression. Chichester: Wiley, 1978.
40. Baune BT, Florea I, Ebert B et al. Patient expectations and experiences of antidepressant therapy for major depressive disorder: a qualitative study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2995-3006.
41. Amini K, Negarandeh R, Cheraghi MA et al. Major depressive disorder: a qualitative study on the experiences of Iranian patients. *Issues Ment Health Nurs* 2013;34:685-92.
42. Stanghellini G, Rosfort R. Borderline depression a desperate vitality. *J Conscious Stud* 2013;20:153-77.
43. Rice NM, Grealy MA, Javaid A et al. Understanding the social interaction difficulties of women with unipolar depression. *Qual Health Res* 2011;21:1388-99.
44. Shakespeare W. Hamlet. New York: Bantam Classics, 1988.
45. Asadollahi F, Neshat Doost HT, Abedi MR et al. Exploring interpersonal relationship of female patients with persistent depressive disorder: a qualitative study with a phenomenological approach. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2021; 15:e110483.
46. Schulte W. Nichttraurigseinkönnen im Kern melancholischen Erlebens. *Nervenarzt* 1961;32:23-4.
47. Pang KYC. Symptoms of depression in elderly Korean immigrants: narration and the healing process. *Cult Med Psychiatry* 1998;22:93-122.
48. Scheler M. *Gesammelte Werke*. Bonn: Francke, 1954.
49. Danielsson L, Rosberg S. Depression embodied: an ambiguous striving against fading. *Scand J Caring Sci* 2015;29:501-9.
50. Poole L, Frost R, Rowlands H et al. Experience of depression in older adults with and without a physical long-term condition: findings from a qualitative interview study. *BMJ Open* 2022;12:e056566.
51. Hussain SA. Is this what depression looks like? Visual narratives of depression on social media. *Visual Stud* 2020;35:245-59.
52. Heifner C. The male experience of depression. *Perspect Psychiatr Care* 2009; 33:10-8.
53. Rhodes JE, Hackney SJ, Smith JA. Emptiness, engulfment, and life struggle: an interpretative phenomenological analysis of chronic depression. *J Constr Psychol* 2019;32:390-407.
54. Stanghellini G, Raballo A. Differential typology of delusions in major depression and schizophrenia. A critique to the unitary concept of “psychosis”. *J Affect Disord* 2015;171:171-8.
55. Stanghellini G, Ballerini M, Fernandez AV et al. Abnormal body phenomena in persons with major depressive disorder. *Psychopathology* 2021;54:203-13.
56. Stanghellini G, Ballerini M, Prezenza S et al. Abnormal time experiences in major depression: an empirical qualitative study. *Psychopathology* 2017;50: 125-40.
57. Braun N, Debener S, Spychala N et al. The senses of agency and ownership: a review. *Front Psychol* 2018;9:535.
58. Fuchs T. Corporealized and disembodied minds: a phenomenological view of the body in melancholia and schizophrenia. *Philos Psychiatr Psychol* 2005; 12:95-107.
59. Stanghellini G. *Disembodied spirits and deanimated bodies: the psychopathology of common sense*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
60. Abdul Kadir NB, Bifulco A. Malaysian Moslem mothers' experience of depression and service use. *Cult Med Psychiatry* 2010;34:443-67.
61. Steinbock AJ. The phenomenology of despair. *Int J Philosoph Stud* 2007;15: 435-51.
62. Binswanger L. *Melancholie und Manie: phänomenologische Studien*. Pfullingen: Neske, 1960.
63. Rungreangkulkij S, Kotnara I, Kittiwatanapaisan W et al. Loss of control: experiences of depression in Thai men. *Walailak J Sci & Tech* 2018;16:265-74.
64. Bjørkløf GH, Kirkevold M, Engedal K et al. Being stuck in a vice: the process of coping with severe depression in late life. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2015;10:27187.
65. Teh WL, Samari E, Cetty L et al. A reduced state of being: the role of culture in illness perceptions of young adults diagnosed with depressive disorders in Singapore. *PLoS One* 2021;16:e0252913.
66. Chernomas WM. Experiencing depression: women's perspectives in recovery. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 1997;4:393-400.
67. Vidler HC. Women making decisions about self-care and recovering from depression. *Womens Stud Int Forum* 2005;28:289-303.
68. Allan J, Dixon A. Older women's experiences of depression: a hermeneutic phenomenological study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:865-73.
69. Minkowski E. *Lived time: phenomenological and psychopathological studies*. Evanston: Northwestern University Press, 2019.
70. Doerr-Zegers O. El cambio de la corporalidad y su importancia para la determinación de un síndrome depresivo fundamental o nuclear. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona* 1993;20:202-12.
71. Doerr-Zegers O, Irrázaval L, Mundt A et al. Disturbances of embodiment as core phenomena of depression in clinical practice. *Psychopathology* 2017; 50:273-81.
72. Cotard J. Du délire hypocondriaque dans une forme grave de la mélancolie anxieuse. *Ann Med Psychol* 1880;4:168-74.
73. Cotard J. *Du délire des négations aux idées d'énormité*. Paris: L'Harmattan, 2000.
74. Tellenbach H. *Melancholy: history of the problem, endogeneity, typology, pathogenesis, clinical considerations*. Pittsburgh: Duquesne University Press, 1980.
75. Røseth I, Binder PE, Malt UF. Engulfed by an alienated and threatening emotional body: the essential meaning structure of depression in women. *J Phenomenol Psychol* 2013;44:153-78.
76. Bin K. *Écrits de psychopathologie phénoménologique*. Paris: Presses Universitaires de France, 1992.
77. Ey H. *Études psychiatriques*, 2nd ed. Perpignan: Crehey, 2006.

78. Ahlström BH, Skärsäter I, Danielson E. The meaning of major depression in family life: the viewpoint of the ill parent. *J Clin Nurs* 2010;19:284-93.
79. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129-36.
80. Deacon BJ. The biomedical model of mental disorder: a critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clin Psychol Rev* 2013; 33:846-61.
81. Handerer F, Kinderman P, Timmermann C et al. How did mental health become so biomedical? The progressive erosion of social determinants in historical psychiatric admission registers. *Hist Psychiatry* 2021;32:37-51.
82. Pescosolido BA, Halpern-Manners A, Luo L et al. Trends in public stigma of mental illness in the US, 1996-2018. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2140202.
83. Lebowitz MS, Appelbaum PS. Biomedical explanations of psychopathology and their implications for attitudes and beliefs about mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:555-77.
84. Yokoya S, Maeno T, Sakamoto N et al. A brief survey of public knowledge and stigma towards depression. *J Clin Med Res* 2018;10:202-9.
85. Vargas SM, Cabassa LJ, Nicasio A et al. Toward a cultural adaptation of pharmacotherapy: Latino views of depression and antidepressant therapy. *Transcult Psychiatry* 2015;52:244-73.
86. Brown A, Scales U, Beever W et al. Exploring the expression of depression and distress in aboriginal men in central Australia: a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2012;12:97.
87. Hussain FA, Cochrane R. Depression in South Asian women: Asian women's beliefs on causes and cures. *Ment Health Relig Cult* 2002;5:285-311.
88. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Soc Sci Med* 2017;183: 151-62.
89. Nicolaidis C, Timmons V, Thomas MJ et al. "You don't go tell white people nothing": African American women's perspectives on the influence of violence and race on depression and depression care. *Am J Public Health* 2010;100:1470-6.
90. Fanon F. *Black skin, white masks*. London: Pluto Press, 1952.
91. Skärsäter I, Dencker K, Häggström L et al. A salutogenetic perspective on how men cope with major depression in daily life, with the help of professional and lay support. *Int J Nurs Stud* 2003;40:153-62.
92. Danielsson UE, Bengs C, Samuelsson E et al. "My greatest dream is to be normal": the impact of gender on the depression narratives of young Swedish men and women. *Qual Health Res* 2011;21:612-24.
93. Ramirez JL, Badger TA. Men navigating inward and outward through depression. *Arch Psychiatr Nurs* 2014;28:21-8.
94. Barney LJ, Griffiths KM, Christensen H et al. Exploring the nature of stigmatising beliefs about depression and help-seeking: implications for reducing stigma. *BMC Public Health* 2009;9:61.
95. Rydberg Sterner T, Dahlin-Ivanoff S, Gudmundsson P et al. 'I wanted to talk about it, but I couldn't', an H70 focus group study about experiencing depression in early late life. *BMC Geriatr* 2020;20:528.
96. Ratcliffe M. The interpersonal structure of depression. *Psychoanal Psychother* 2018;32:122-39.
97. Ricoeur P. *The rule of metaphor. The creation of meaning in language*. London: Routledge & Kegan Paul, 1978.
98. Bloc L, da Silva Melo AK, Leite E et al. Fenomenologia do corpo vivido na depressão. *Estud Psicol* 2015;20:217-8.
99. Stanghellini G, Bertelli M. Assessing the social behavior of unipolar depressives: the criteria for *typus melancholicus*. *Psychopathology* 2006;39:179-86.
100. Danielsson U, Bengs C, Lehti A et al. Struck by lightning or slowly suffocating – gendered trajectories into depression. *BMC Fam Pract* 2009;10:56.
101. Polacsek M, Boardman GH, McCann TV. Self-identity and meaning in life as enablers for older adults to self-manage depression. *Issues Ment Health Nurs* 2022;43:409-17.
102. Wang JY. The survival experiences of people with depression in Taiwan. *J Soc Serv Res* 2018;44:332-42.
103. Lyberg A, Holm AL, Lassenius E et al. Older persons' experiences of depressive ill-health and family support. *Nurs Res Pract* 2013;2013:837529.
104. Lee-Tauler SY, Lee-Kwan SH, Han H et al. What does depression mean for Korean American elderly?: A qualitative follow-up study. *Psychiatry Investig* 2016;13:558-65.
105. Woolley H, Levy E, Spector S et al. "I'm not alone": women's experiences of recovery oriented occupational therapy groups following depression. *Can J Occup Ther* 2020;87:73-82.
106. Didi-Huberman G. *The surviving image. Phantoms of time and time of phantoms: Aby Warburg's history of art*. Philadelphia: Penn State University Press, 2017.
107. Binswanger L. *Drei Formen missglückten Daseins*. Berlin: De Gruyter, 1956.
108. Binswanger L, Warburg A. *La guarigione infinita. Storia clinica di Aby Warburg*. Milano: Neri Pozza, 2005.
109. Binswanger L. *Being-in-the-World; selected papers of Ludwig Binswanger*. New York: Basic Books, 1963.
110. Tickell A, Byng R, Crane C et al. Recovery from recurrent depression with mindfulness-based cognitive therapy and antidepressants: a qualitative study with illustrative case studies. *BMJ Open* 2020;10:e033892.
111. De Smet MM, Meganck R, De Geest R et al. What "good outcome" means to patients: understanding recovery and improvement in psychotherapy for major depression from a mixed-methods perspective. *J Couns Psychol* 2020; 67:25-39.
112. Smit D, Peelen J, Vrijzen JN et al. An exploration of the conditions for deploying self-management strategies: a qualitative study of experiential knowledge in depression. *BMC Psychiatry* 2020;20:210.
113. Skärsäter I, Dencker K, Bergbom I et al. Women's conceptions of coping with major depression in daily life: a qualitative, salutogenic approach. *Issues Ment Health Nurs* 2003;24:419-39.
114. van Grieken RA, Beune EJAJ, Kirkenier ACE et al. Patients' perspectives on how treatment can impede their recovery from depression. *J Affect Disord* 2014; 167:153-9.
115. Li CC, Shu BC, Wang YM et al. The lived experience of midlife women with major depression. *J Nurs Res* 2017;25:262-7.
116. Wiles N, Taylor A, Turner N et al. Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e673- 81.
117. Strauss JS. The person-key to understanding mental illness: towards a new dynamic psychiatry, III. *Br J Psychiatry* 1992;161:19-26.
118. Maj M, Stein DJ, Parker G, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
119. Thomson L, Barker M, Kaylor-Hughes C et al. How is a specialist depression service effective for persistent moderate to severe depressive disorder?: A qualitative study of service user experience. *BMC Psychiatry* 2018;18:194.
120. Buus N, Johannessen H, Stage KB. Explanatory models of depression and treatment adherence to antidepressant medication: a qualitative interview study. *Int J Nurs Stud* 2012;49:1220-9.
121. Gibson A, Cooper M, Rae J et al. Clients' experiences of shared decision making in an integrative psychotherapy for depression. *J Eval Clin Pract* 2020;26:559- 68.
122. De Smet MM, Meganck R, Van Nieuwenhove K et al. No change? A grounded theory analysis of depressed patients' perspectives on non-improvement in psychotherapy. *Front Psychol* 2019;10:588.
123. Bayliss P, Holttum S. Experiences of antidepressant medication and cognitive-behavioural therapy for depression: a grounded theory study. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2015;88:317-34.
124. Ramano EM, de Beer M, Roos JL. The perceptions of adult psychiatric inpatients with major depressive disorder towards occupational therapy activity-based groups. *S Afr J Psychiatry* 2021;27:1612.
125. Danielsson L, Kihlbohm B, Rosberg S. "Crawling out of the cocoon": patients' experiences of a physical therapy exercise intervention in the treatment of major depression. *Phys Ther* 2016;96:1241-50.
126. Curtis C, Morgan J, Laird L. Mothers' gardens in arid soil: a study of religious and spiritual coping among marginalized U.S. mothers with depression. *J Spiritual Ment Health* 2018;20:293-320.
127. Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:570-5.
128. Kidd IJ, Medina J, Pohlhaus G. *The Routledge handbook of epistemic injustice*. London: Routledge, 2017.
129. Freud S. *Mourning and melancholia*. London: Penguin, 1917.
130. Fuchs T. The phenomenology of affectivity. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps RGT (eds). *The Oxford handbook of philosophy and psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2013:612-31.
131. Husserl E. *The crisis of European sciences and transcendental phenomenology: an introduction to phenomenological philosophy*. Evanston: Northwestern University Press, 1970.

132. Stanghellini G, Mancini M. The therapeutic interview in mental health. A values-based and person-centered approach. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
133. Berrios GE. Historical epistemology of the body-mind interaction in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:5-13.
134. Beck A, Rush A, Shaw B. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford, 1979.
135. Beck A, Alford B. Depression: causes and treatment. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2009.
136. Laing RD. The divided self. London: Tavistock, 1959.
137. Herrman H, Patel V, Kieling C et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2022;399:957-1022.

DOI: 10.1002/wps.21111

# Коморбидность большого депрессивного расстройства и соматической патологии: развернутый обзор эпидемиологии, механизмов взаимодействия и клинической тактики ведения пациентов

Michael Berk<sup>1</sup>, Ole Köhler-Forsberg<sup>2,3</sup>, Megan Turner<sup>1</sup>, Brenda W.J.H. Penninx<sup>4</sup>, Anna Wrobel<sup>1</sup>, Joseph Firth<sup>5,6</sup>, Amy Loughman<sup>1</sup>, Nicola J. Reavley<sup>7</sup>, John J. McGrath<sup>8-10</sup>, Natalie C. Momen<sup>11</sup>, Oleguer Plana-Ripoll<sup>8,11</sup>, Adrienne O'Neil<sup>1</sup>, Dan Siskind<sup>9,12,13</sup>, Lana J. Williams<sup>1</sup>, Andre F. Carvalho<sup>1</sup>, Lianne Schmaal<sup>14,15</sup>, Adam J. Walker<sup>1</sup>, Olivia Dean<sup>1</sup>, Ken Walder<sup>1</sup>, Lesley Berk<sup>1</sup>, Seetal Dodd<sup>14</sup>, Alison R. Yung<sup>1</sup>, Wolfgang Marx<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation (IMPACT), School of Medicine, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>2</sup> Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital – Psychiatry, Aarhus, Denmark; <sup>3</sup> Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; <sup>4</sup> Department of Psychiatry and Amsterdam Public Health, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; <sup>5</sup> Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>6</sup> Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>7</sup> Centre for Mental Health, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>8</sup> National Centre for Register-Based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark; <sup>9</sup> Queensland Centre for Mental Health Research, Park Centre for Mental Health, Brisbane, QLD, Australia; <sup>10</sup> Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; <sup>11</sup> Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University and Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; <sup>12</sup> Metro South Addiction and Mental Health Service, Brisbane, QLD, Australia; <sup>13</sup> Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; <sup>14</sup> Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; <sup>15</sup> Orygen, Parkville, VIC, Australia

Перевод: Базрова Елена Сергеевна, г. Москва

Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Кибитов Андрей Александрович, г. Москва

Berk M., Köhler-Forsberg O., Turner M., et al. Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management. *World Psychiatry*. 2023;22(3):366-387. doi:10.1002/wps.21110

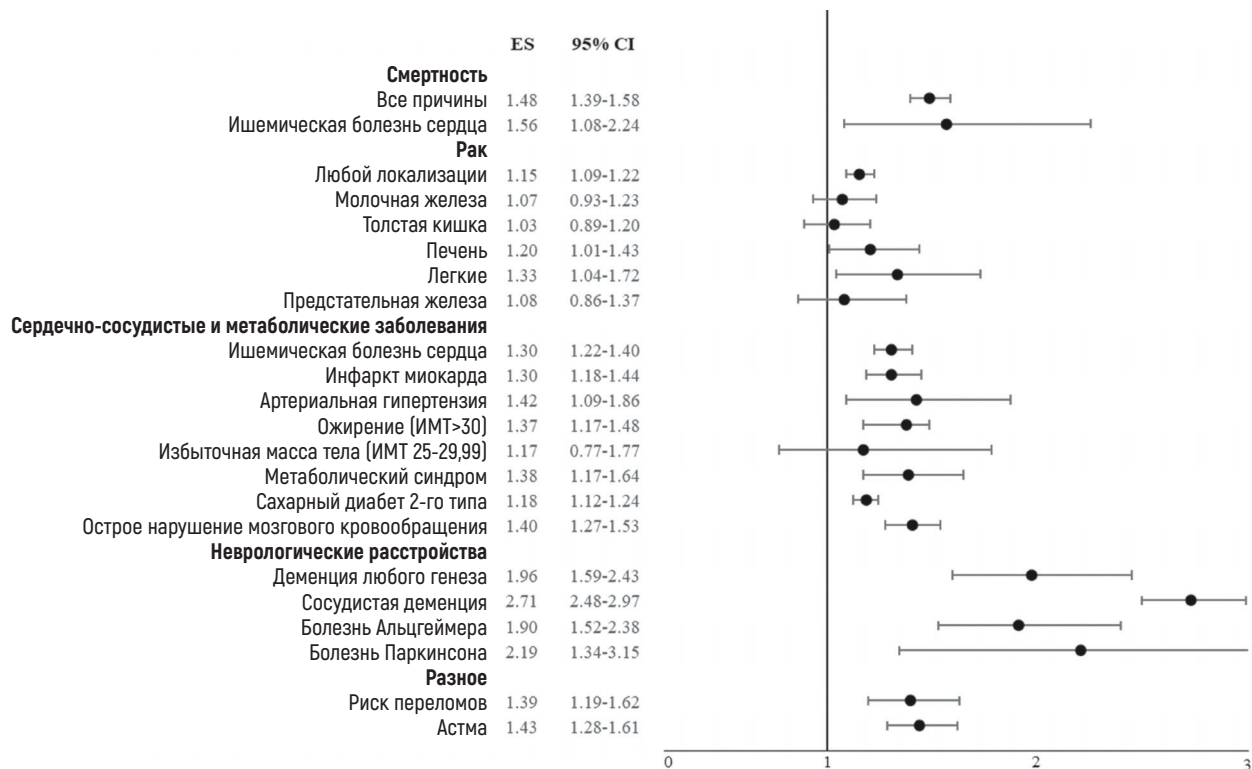
**Резюме.** Среди людей с сердечно-сосудистыми, онкологическими, нейродегенеративными и другими распространенными соматическими заболеваниями большое депрессивное расстройство (БДР) встречается чаще, чем в общей популяции. В то же время у пациентов, страдающих БДР, чаще развиваются соматические заболевания. Наличие данной коморбидности ассоциировано с ухудшением прогноза, снижением приверженности терапии, повышением смертности, увеличением затрат на лечение. Данная коморбидность может приводить к ряду трудностей в клинической практике: усложнению формирования терапевтического альянса, нарушениям формирования адаптивного поведения, необходимостью учета лекарственного взаимодействия и побочных эффектов препаратов для лечения психических и соматических расстройств. Столь высокая распространенность коморбидности депрессии и соматических заболеваний может объясняться общими генетическими и биологическими механизмами. Последние включают в себя дисрегуляторные нарушения системного воспалительного ответа, кишечной микробиоты, функционирования митохондрий и энергетического обмена, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также структурные и функциональные нарушения мозга. Кроме того, в развитии БДР и соматических заболеваний играют роль одни и те же предрасполагающие факторы: социальное и экономическое положение, образ жизни (физическая активность, рацион питания, качество сна), стрессовые жизненные события (детская травма). Фармако- и психотерапия являются эффективными методами лечения коморбидного БДР, однако качество помощи можно улучшить, подключив вмешательства, направленные на коррекцию образа жизни, а также используя междисциплинарную модель помощи и цифровые технологии. В данной статье нами рассмотрены следующие вопросы: эпидемиология коморбидности БДР и отдельных соматических заболеваний, включая распространенность и взаимные риски; биологические механизмы патогенеза БДР и распространенных соматических заболеваний, защитные и предрасполагающие социальные и средовые факторы; особенностей ведения пациентов с БДР и соматическими заболеваниями, включая вопросы профилактики и лечения. Освещаются новые тенденции и актуальные исследования в направлении оптимизации лечения пациентов с коморбидностью БДР и соматических заболеваний.

**Ключевые слова:** депрессия, соматические заболевания, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, рак, воспаление, факторы образа жизни, детская травма, коллаборативная терапия, цифровые технологии.

Глобальная распространенность большого депрессивного расстройства (БДР) в общей популяции приблизительно оценивается в 4,7%<sup>1</sup>. Среди людей с распространенными соматическими заболеваниями, в частности, сердечно-сосудистыми<sup>2,3</sup>, онкологическими<sup>4</sup>, нейродегенеративными<sup>5-8</sup>, распространенность БДР значительно выше. По данным некоторых метаанализов, у пациентов с некоторыми соматическими заболеваниями распространенность БДР достигает 41%<sup>2-8</sup>. Эта связь зачастую двунаправленная: и наблюдательные исследования, и исследования с применением метода Менделевской рандомизации показывают, что БДР и соматические заболевания могут быть как причиной, так и следствием друг друга<sup>9-14</sup>.

Существует ряд возможных объяснений высокого уровня коморбидности БДР и соматической патологии<sup>15-18</sup>. Наличие общих генетических и биологических механизмов предполагает, что многочисленные патогенетические механизмы, участвующие в развитии и БДР, и соматических заболеваний, могут увеличивать риск развития коморбидности или усугублять течение данных заболеваний<sup>15,16</sup>. Более того, существуют общие социальные факторы, особенности образа жизни, схожие жизненные события, предшествующие развитию БДР и соматических заболеваний<sup>17,18</sup>. Также особенности течения одного заболевания могут способствовать возникновению другого. Например, мотивационные нарушения, наблюдаемые при БДР, могут влиять





**Рисунок 1.** Метааналитические данные по риску смертности и соматической патологии среди индивидов с большим депрессивным расстройством в сравнении с людьми без этих патологий. РЭ – размер эффекта (отношение рисков или отношение шансов), ИМТ – индекс массы тела (см. дополнительную информацию).

на способность заниматься физической активностью и соблюдать здоровое питание, что приводит к повышению риска развития соматических заболеваний. Наличие такой коморбидности приводит к ощутимым последствиям: ухудшению прогноза<sup>19</sup>, снижению приверженности лечению<sup>20</sup>, росту смертности<sup>21</sup> и затрат на лечение<sup>22-26</sup>. БДР ассоциировано со значительным бременем болезни и, по данным Исследования глобального бремени болезни, является второй по значимости причиной нетрудоспособности<sup>27</sup>. Используя ранее опубликованные методы исследования<sup>28</sup> и данные Датского регистра, было обнаружено, что более трети не связанного со смертностью бремени болезни (34,4%) у людей с БДР были связаны с коморбидной соматической патологией: респираторными заболеваниями (астма, хроническая обструктивная болезнь легких), болевыми синдромами, сердечно-сосудистыми заболеваниями, расстройствами желудочно-кишечного тракта.

Коморбидность БДР и соматической патологии приводит к некоторым затруднениям в клинической практике, которые далеко не всегда освещаются в опубликованной литературе. К ним относятся высокая распространенность других «промежуточных» или «модерирующих расстройств», таких как злоупотребление психоактивными веществами и расстройства личности; затруднения формирования терапевтического альянса и здорового адаптивного поведения<sup>29</sup>, необходимость учета лекарственного взаимодействия и побочных эффектов препаратов для лечения психических и соматических расстройств.

Эта статья основана на результатах метаанализов и исследований, проведенных с использованием метода Менделевской рандомизации, а также рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и представляет собой детальный актуальный обзор: а) эпидемиологии коморбидности БДР и соматических заболеваний, включая распространенность и взаимные риски; б) общих биологических механизмов развития БДР и соматических заболеваний; в) защитных и предрасполагающих социальных и экономических факторов заболеваний; г) особенностей ведения паци-

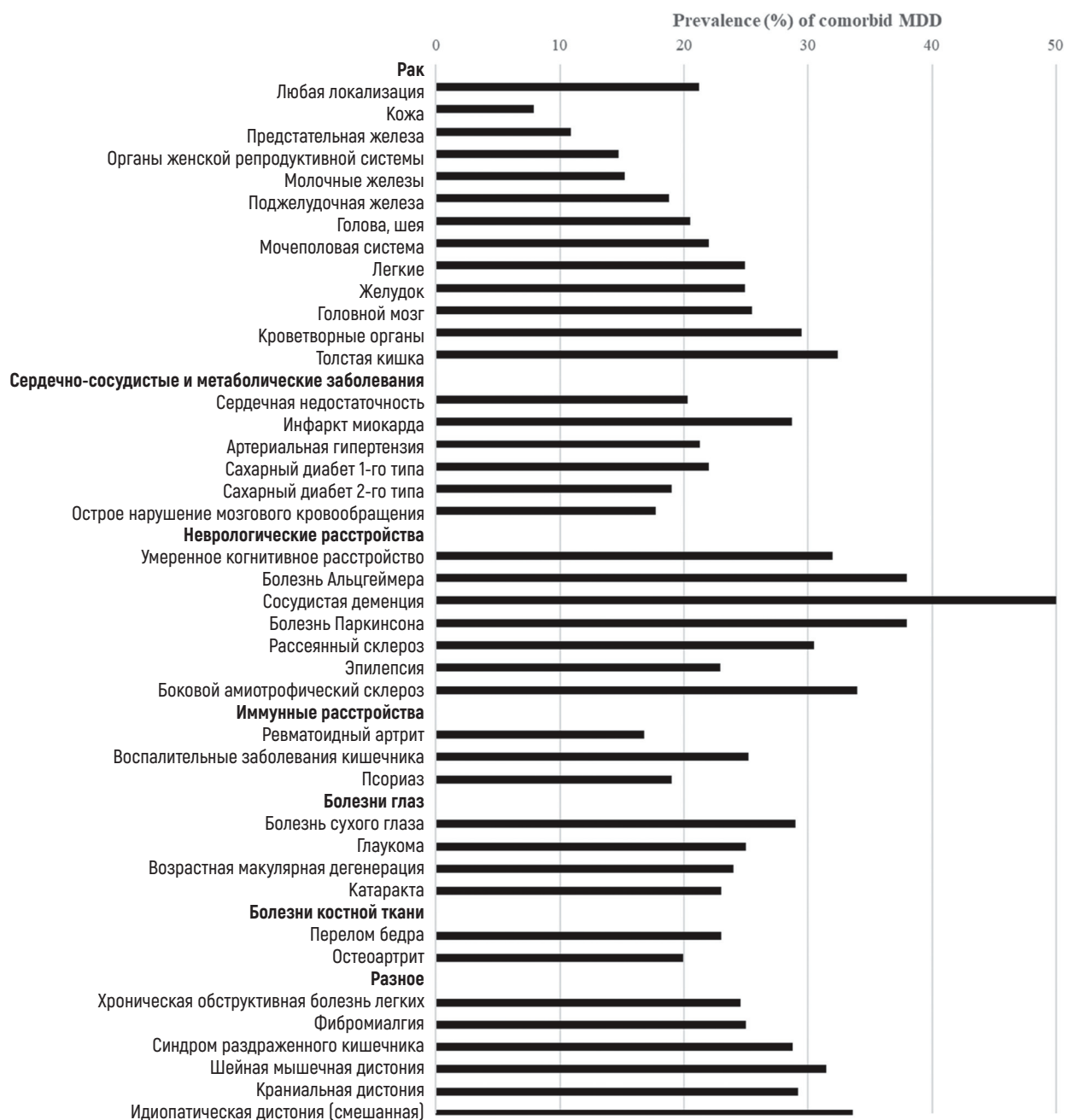
ентов с коморбидными БДР и соматических заболеваний, профилактики и лечения; д) перспективные направления и актуальные исследования, направленные на оптимизацию лечения пациентов с коморбидностью БДР и соматических заболеваний.

Данный обзор фокусируется, главным образом, на БДР и его взаимосвязи с соматическими заболеваниями, однако в нем также приведены данные исследований, в которых изучались лишь симптомы депрессии, а также те, в которых не использовались формальные критерии DSM-5/ICD-11. Кроме того, в данной работе под «соматическими заболеваниями» мы понимаем заболевания непсихиатрического и неинфекционного характера. Тем не менее мы признаем, что это несовершенное определение, так как БДР само по себе также может считаться соматическим заболеванием с хорошо изученным соматическим механизмом развития (который обсуждается в статье) и клиническими проявлениями.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОМОРБИДНОСТИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССРОЙСТВА И ОТДЕЛЬНЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В этом разделе мы приводим обзор ассоциации между БДР и некоторыми соматическими заболеваниями на основании данных метаанализов.

Известно, что БДР является фактором риска некоторых соматических заболеваний (Рисунок 1). Кроме того, большое количество данных свидетельствует о том, что это влияние двустороннее. Мы обсуждаем это влияние далее, используя результаты менделевских рандомизированных исследований. Сутью данного метода является использование генетических вариаций как естественного эксперимента для изучения причинно-следственных связей между потенциально модифицируемыми факторами риска и клиническими исходами<sup>30</sup>. Этот метод, судя по всему, менее подвержен известным ограничениям наблюдательных исследований, таким как смешанная или обратная причинность<sup>30</sup>,



**Рисунок 2.** Распространенность большого депрессивного расстройства (БДР) среди соматической патологии на основании данных опубликованных метаанализов (см. также дополнительную информацию).

тем самым дополняя большое количество данных наблюдательных исследований.

БДР также весьма распространено у пациентов с различными соматическими заболеваниями (Рисунок 2), с приблизительно средней частотой в 25%. Так как это значение выше, чем в общей популяции<sup>1,31</sup>, в метаанализах, включивших показатели распространенности, зачастую выявлялась значимая гетерогенность результатов включенных исследований (с  $R^2$ , как правило, выше 90%). Можно предположить, что сама по себе распространенность весьма вариабельна. При оценке распространенности необходимо учитывать влияние таких факторов, как стадия и тяжесть заболевания, клинические условия (например, стационарные или амбулаторные), временная перспектива (недавнее начало болезни или многолетнее течение), способы оценки (самоотчет, клиническая диагностика, оценка самим врачом), используемое определение БДР (т.е. четкие клинические критерии или наличие депрессивных симптомов). Данные факторы более

подробно обсуждаются в последующих разделах, посвященных конкретным заболеваниям.

### Сердечно-сосудистые заболевания

Распространенность БДР среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, составляет 28,7%, в то время как после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) она составляет 17,7%<sup>32,35</sup>. На частоту БДР влияет тяжесть сопутствующей соматической патологии<sup>36</sup>. Например, среди людей с сердечной недостаточностью распространенность БДР оценивается в диапазоне от 11% при 1-м функциональном классе (по New York Heart Association, NYHA) до 42% при 4-м функциональном классе<sup>36</sup>.

Во многих руководствах и рекомендациях, в частности, Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC)<sup>2,37</sup> БДР расце-



**Рисунок 3.** Ассоциации между большим депрессивным расстройством (БДР) и соматическими заболеваниями по данным менделевских рандомизированных исследований. Звездочками помечены состояния, для которых данные неоднозначны.

нивается как потенциально модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, некоторые метаанализы проспективных когортных исследований подтверждают, что наличие БДР увеличивает риск будущих сердечно-сосудистых катастроф<sup>38-41</sup>. В то время как к результатам данных метаанализов стоит относиться с осторожностью ввиду наличия множества потенциально искажающих результаты сопутствующих факторов<sup>39</sup>, недавний метаанализ на основе данных когорт Датского регистра, в котором была сделана поправка на эти сопутствующие факторы, показал, что диагноз БДР значимо ассоциирован с повышением риска развития ишемической болезни сердца (коэффициент риска (hazard ratio), HR: 1,63; 95% ДИ: 1,36–1,95) и ОНМК (HR: 1,63; 95% ДИ: 1,36–1,95)<sup>11</sup>. С другой стороны, наличие ишемической болезни сердца (HR: 1,79; 95% ДИ: 1,43–2,23) и перенесенное ОНМК (HR: 2,62; 95% ДИ: 2,09–3,29) ассоциировано с последующим развитием БДР, что демонстрирует двустороннее влияние<sup>11</sup>.

Недавние менделевские рандомизированные исследования показали, что генетическая склонность к БДР ассоциирована с более высоким риском развития болезни коронарных артерий (отношение шансов (odds ratio), OR: 1,26; 95% ДИ: 1,10–1,43)<sup>42</sup>, болезнью малых церебральных сосудов (OR: 1,33; 95% ДИ: 1,08–1,65)<sup>43</sup> и инфарктом миокарда (OR: 1,15; 95% ДИ: 1,07–1,23)<sup>44</sup>. В то же время не было выявлено никакой ассоциации между генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям и увеличением риска развития БДР (Рисунок 3)<sup>42-44</sup>.

У пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесших ОНМК, развитие БДР ассоциировано с повышением затрат на лечение и незапланированными госпитализациями<sup>23,25</sup>, увеличением риска фибрилляции предсердий и боли в грудной клетке<sup>2</sup>, а также со значимым снижением качества жизни<sup>45,46</sup>. Более того, БДР, возникающее после сердечно-сосудистой катастрофы, ассоциировано с ухудшением приверженности к лечению и форми-

рования адаптивных изменений образа жизни<sup>20</sup>, в том числе участия в реабилитационных программах<sup>47</sup>. С купированием симптомов депрессии данные показатели улучшаются.

### Сахарный диабет

Распространенность БДР одинаково высока как при 1-м типе (22%) так и при 2-м типе (19%) сахарного диабета<sup>32</sup>. Люди с БДР имеют повышенный риск сахарного диабета 2-го типа (отношение рисков (risk ratio), RR: 1,18; 95% ДИ: 1,12–1,24)<sup>49</sup>, а люди с сахарным диабетом 2-го типа, в свою очередь, больше подвержены риску развития БДР (RR: 1,15; 95% ДИ: 1,02–1,30)<sup>50</sup>. Предшествующие метаанализы проспективных когортных исследований продемонстрировали наличие двусторонней ассоциации между БДР и диабетом 2-го типа. Однако результаты недавних менделевских рандомизированных исследований предполагают наличие односторонней ассоциации генетической предрасположенности к БДР с увеличением риска развития диабета 2-го типа<sup>42,51</sup>.

Наличие БДР у людей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, ассоциировано с ухудшением приверженности к лечению диабета<sup>52</sup> и вовлеченности в активность, направленную на поддержание собственного здоровья (регулярные физические нагрузки, здоровое питание и т.д.)<sup>53,54</sup>, увеличением издержек на лечение<sup>22,54</sup>, снижением мотивации к регулярному контролю гликемии<sup>55,56</sup>, увеличением частоты госпитализаций и осложнений<sup>57-60</sup>. По данным недавнего метаанализа, наличие БДР ассоциировано с увеличением частоты осложнений сахарного диабета. (HR: 1,14; 95% ДИ: 1,07–1,21)<sup>57</sup>. Риск нетрудоспособности также существенно возрастает при коморбидности БДР и сахарного диабета по сравнению с таковым среди людей, страдающих данными заболеваниями по отдельности<sup>58</sup>.

Более того, коморбидность БДР и диабета может увеличивать риск возникновения других соматических заболеваний<sup>59</sup>. Например, в одном проспективном исследовании было показано, что пациенты с коморбидностью БДР и



диабета имеют более высокий риск развития деменции (HR: 2,69; 95% ДИ: 1,77–4,07) по сравнению с пациентами, страдающими только диабетом<sup>41,59</sup>.

## Метаболический синдром

Метаболический синдром включает в себя инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), неалкогольную жировую болезнь печени и артериальную гипертензию<sup>61</sup>. Метаболический синдром является основным фактором риска развития как сахарного диабета 2-го типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний, а также преждевременной смертности<sup>62</sup>.

Существует двусторонняя ассоциация между БДР и метаболическим синдромом. Люди с БДР в 1,38 (95% ДИ: 1,17–1,64) раз более склонны к развитию метаболического синдрома по сравнению с общей популяцией<sup>63</sup>, в то время как метаболический синдром в 1,49 (95% ДИ: 1,20–1,87) раз увеличивает риск развития БДР<sup>10</sup>. Такая взаимосвязь прослеживается как среди взрослых, так и среди пожилых людей<sup>64</sup>. Тем не менее менделевское рандомизированное исследование показало, что, хотя генетическая предрасположенность к БДР и была ассоциирована с увеличением риска развития метаболического синдрома, генетическая предрасположенность к метаболическому синдрому не была ассоциирована с риском развития БДР<sup>65</sup>.

Отдельные составляющие метаболического синдрома, такие как ожирение, все же могут быть двусторонним образом ассоциированы с БДР. Метаанализы проспективных наблюдательных исследований демонстрируют, что предшествующее БДР увеличивает риск развития ожирения (RR: 1,37; 95% ДИ: 1,17–1,48), а предшествующее ожирение повышает риск возникновения в будущем БДР (RR: 1,18; 95% ДИ: 1,04–1,35)<sup>66</sup>. Тем не менее ряд недавних менделевских рандомизированных исследований показал, что генетическая предрасположенность к увеличению индекса массы тела и жировой массы ассоциирована с увеличением риска развития БДР, но не наоборот<sup>67-70</sup>.

Результаты последних исследований дают возможность предположить, что «связующим звеном» между ожирением и БДР может являться метаболический профиль. Недавний метаанализ кросс-секционных исследований продемонстрировал, что метаболически нездоровый фенотип ожирения был ассоциирован с повышением риска развития БДР на 30–83%, однако метаболически здоровый фенотип ожирения не был ассоциирован с риском развития БДР<sup>71</sup>. Более того, в одном когортном исследовании было обнаружено, что отклонения в уровне триглицеридов и холестерина крови были ассоциированы с меньшей вероятностью разрешения симптоматики БДР, хотя ассоциации с самим метаболическим синдромом обнаружено не было<sup>72</sup>. Эти данные соответствуют результатам еще одного небольшого исследования по типу случай – контроль, в котором была обнаружена ассоциация между низким уровнем ЛПВП и худшим прогнозом БДР<sup>73</sup>.

## Рак

Распространенность БДР среди онкологических пациентов, по данным больших метаанализов, составляет приблизительно 21%<sup>4,74,75</sup>. Однако эта оценка сильно зависит от ряда факторов, связанных с течением онкологического заболевания (например, ранние или поздние стадии), этапа терапии (текущая активная терапия или состояние после перенесенных курсов терапии) и метода оценки (самоотчет или клиническая диагностика)<sup>4,74,75</sup>.

В более раннем метаанализе было показано, что распространенность БДР, как правило, наибольшая в острой фа-

зу заболевания и в процессе лечения (в диапазоне от 14 до 27%)<sup>4</sup>. По прошествии 2 и 5 лет после окончания лечения распространенность БДР практически не отличается от таковой в общей популяции<sup>76,77</sup>.

Предшествующие метаанализы и большие когортные исследования также определили, что распространенность БДР значительно варьируется в зависимости от типа рака<sup>78-80</sup>. Хотя и имеют место некоторые несоответствия между результатами исследований, можно утверждать, что БДР чаще встречается при злокачественных онкологических заболеваниях кроветворной системы, желудочно-кишечного тракта, легких и женской репродуктивной системы<sup>78-80</sup>.

Было выявлено большое количество факторов, ассоциированных с риском БДР у онкологических больных<sup>81</sup>. Так, в недавнем систематическом обзоре к их числу относились соматические (поздняя стадия рака, сопутствующая соматическая патология, боль), социодемографические (женский пол), социальные (низкий socioeconomic статус, плохая социальная поддержка) и психиатрические (БДР в анамнезе) факторы. Уже имеющееся БДР и личностные особенности, такие как невротизация, были ассоциированы наиболее достоверно<sup>81</sup>.

БДР может умеренно увеличивать риск развития рака и смертности. Так, по данным недавнего метаанализа депрессия и тревога были ассоциированы со значимым увеличением риска развития рака (RR: 1,13; 95% ДИ: 1,06–1,19) и смертности от рака (RR: 1,21; 95% ДИ: 1,16–1,26)<sup>82</sup>. Эти оценки схожи с таковыми в предыдущем метаанализе, в котором депрессия исследовалась отдельно от тревоги<sup>83,84</sup>.

Результаты менделевских рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность к БДР ассоциирована с небольшим увеличением риска развития рака молочной железы (OR: 1,09; 95% ДИ: 1,02–1,17), но не других видов рака<sup>85,86</sup>. В некоторых исследованиях также было показано, что наличие БДР ассоциировано с низким уровнем экспрессии цитокинов Т-клетками, а также со снижением частоты инициации и приверженности терапии у онкологических пациентов<sup>87,88</sup>. Снижение же выраженности депрессивной симптоматики ассоциировано с увеличением выживаемости данных пациентов<sup>89</sup>.

## Неврологические заболевания

БДР ассоциировано со множеством неврологических заболеваний. Данные мета-анализов лонгитюдных исследований указывают на то, что БДР представляет собой значимый фактор риска развития в будущем болезни Альцгеймера (RR: 1,90; 95% ДИ: 1,52–2,38)<sup>90</sup>, демениции различной этиологии (RR: 1,96; 95% ДИ: 1,59–2,43)<sup>90</sup>, сосудистой демениции (RR: 2,71; 95% ДИ: 2,48–2,97)<sup>90</sup> и болезни Паркинсона (RR: 2,20; 95% ДИ: 1,87–2,58)<sup>91</sup>. Некоторые авторы полагают, что БДР может выступать в качестве продромальной стадии этих неврологических заболеваний<sup>92</sup>.

Данные некоторых (но не всех) менделевских рандомизированных исследований подтверждают существование односторонней ассоциации для некоторых неврологических заболеваний. Установлено, что генетическая предрасположенность к БДР является фактором риска болезни Паркинсона и эпилепсии, однако нет данных, указывающих на то, что генетическая предрасположенность к неврологическим заболеваниям может быть фактором риска БДР<sup>93,94</sup>. В двух менделевских рандомизированных исследованиях БДР и болезни Альцгеймера были получены противоречивые результаты<sup>95,96</sup>. В других двух исследованиях вообще не было выявлено ассоциации между генетической предрасположенностью к БДР и рассеянным склерозом<sup>97,98</sup>.

Данные метаанализов и обзоров демонстрируют высокую общую распространенность БДР среди пациентов,

страдающих болезнью Паркинсона (38%)<sup>34</sup>, эпилепсией (22,9%)<sup>5</sup>, мигренью (до 47,9%)<sup>99</sup>, рассеянным склерозом (30,5%)<sup>6</sup>, умеренным когнитивным расстройством (32%)<sup>7</sup> и болезнью Альцгеймера (41%)<sup>8</sup>. БДР ассоциировано со снижением качества жизни, общего функционирования и работоспособности при ряде неврологических заболеваний<sup>100</sup>. Например, БДР ассоциировано с более высокой частотой приступов у пациентов с эпилепсией и с чрезмерной дневной сонливостью при болезни Паркинсона<sup>101,102</sup>.

Более того, БДР повышает риск прогрессирования и хронизации заболеваний<sup>103-105</sup>. Например, наличие депрессивных симптомов ассоциировано с более быстрой прогрессией умеренного когнитивного расстройства в болезнь Альцгеймера<sup>104</sup>. Аналогичные результаты были получены для мигрени. Было обнаружено, что степень выраженности депрессивных симптомов ассоциирована с увеличением риска перехода эпизодической мигрени в хроническую<sup>105</sup>.

## Остеопороз

Накапливается все большее количество данных, демонстрирующих ассоциацию БДР с ухудшением состояния костной ткани<sup>106-109</sup>. Метаанализ результатов 21 кросс-секционного исследования, включавший в совокупности 1842 пациента с БДР и 17 401 контрольного участника, показал ассоциацию БДР со снижением минеральной плотности костной ткани поясничных позвонков, костей бедра и таза, причем размер эффекта варьировал от низкого до среднего<sup>110</sup>.

В другом метаанализе было продемонстрировано, что наличие БДР ассоциировано с последующим увеличением годовой потери костной ткани до 0,35% (95% ДИ: 0,18–0,53), а также с увеличением риска переломов на 39% (RR: 1,39; 95% ДИ: 1,19–1,62)<sup>106</sup>. Это также осложняется приемом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), который сам по себе ассоциирован с увеличением риска развития остеопороза<sup>107</sup>.

При этом результаты недавнего менделевского рандомизированного исследования не подтвердили эти данные. Генетическая предрасположенность к БДР не была ассоциирована с минеральной плотностью костной ткани или риском переломов. Вероятно, может иметь место обратная причинно-следственная связь или влияние других сопутствующих факторов<sup>108</sup>. В подтверждение упомянутым выше выводам некоторые данные свидетельствуют об увеличении распространенности БДР у пациентов, страдающих остеопорозом. Так, недавний метаанализ показал, что 23% людей из старшей возрастной группы с остеопорозом также страдают и БДР<sup>109</sup>. БДР часто развивается после переломов, вероятнее всего, из-за болевого синдрома и снижения функционального статуса<sup>111</sup>.

## Смертность

Хотя БДР и некоторые соматические заболевания сами по себе ассоциированы с повышенным уровнем смертности, их комбинация увеличивает общий риск. Например, проспективное исследование, проведенное на выборке UK Biobank (N=499 830), показало, что и БДР (HR: 1,26; 95% ДИ: 1,19–1,33), и сахарный диабет (HR: 1,62; 95% ДИ: 1,52–1,72), сами по себе увеличивают риск смертности, однако их коморбидность значительно повышает смертность (HR: 2,16; 95% ДИ: 1,94–2,42)<sup>112</sup>.

Более того, недавний «зонтичный» обзор выявил, что БДР повышает риск как общей смертности, так и ассоциированной с сердечно-сосудистыми причинами, у пациентов с определенными соматическими заболеваниями (сердечная недостаточность, ОНМК, рак, хроническая болезнь почек, сахарный диабет)<sup>113</sup>. Ассоциации между БДР и общей смертностью у пациентов с онкологическими заболеваниями

ми, подострой стадией инфаркта миокарда и сердечной недостаточностью демонстрируют высокую степень доказательности<sup>113</sup>. Также имеются данные, что психологический дистресс может увеличивать риск преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний<sup>114</sup>.

В исследованиях с использованием данных Датского регистра и нового способа подсчета потерянных лет жизни<sup>115</sup> было проанализировано общее снижение продолжительности жизни, ассоциированное с БДР, а также то, как именно каждый конкретный тип заболеваний влияет на преждевременную смертность<sup>21</sup>. В целом, мужчины и женщины с БДР теряют 8,27 (95% ДИ: 8,10–8,47) и 6,40 (95% ДИ: 6,25–6,55) лет ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с соответствующей по полу и возрасту контрольной группой из общей популяции. Одновременное возникновение расстройства настроения, такого как БДР, и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (например, алкоголя), оказывают существенное дополнительное влияние на преждевременную смертность, с приблизительной дополнительной потерей около 6 лет<sup>116</sup>. Вклад наличия коморбидного сердечно-сосудистого заболевания в преждевременную смертность при наличии БДР как у мужчин, так и у женщин составляет около года, однако для респираторных заболеваний ожидаемое снижение продолжительности жизни составляет 0,71 и 0,99 года у мужчин и женщин соответственно.

## COVID-19 и нейropsychиатрические последствия

Было установлено, что вследствие пандемии COVID-19 распространенность БДР возросла на 27,6% (95% ДИ: 25,1–30,3)<sup>117</sup>, хотя эти выводы пока остаются дискуссионными<sup>118</sup>. Долговременные психические и соматические последствия перенесенной инфекции, то есть «долгий COVID» («Long COVID»), в настоящий момент недостаточно изучены и являются предметом пристального внимания<sup>119,120</sup>.

Была выявлена ассоциация между долгим COVID и риском развития некоторых соматических заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа)<sup>120</sup>. Риск БДР и других психических расстройств, по-видимому, также растет<sup>121</sup>. Однако данное увеличение риска может быть преходящим и значимо не отличаться от такового при других, не связанных с COVID, тяжелых респираторных инфекциях<sup>122</sup>.

Тем не менее инфекция COVID-19 затрагивает некоторые биологические процессы, связанные с развитием БДР и ассоциированных соматических заболеваний, в частности активацию иммунной системы при тяжелой острой стадии инфекции<sup>120,123</sup>. Нейровизуализационные исследования пациентов, перенесших инфекцию, демонстрируют наличие множества незначительных изменений, в том числе структурные и функциональные изменения гиппокампа<sup>124</sup>. Необходимо продолжение исследований для более подробного изучения потенциальных нейropsychиатрических осложнений COVID-19.

## ОБЩИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

### Факторы риска, связанные с образом жизни и поведенческими привычками

Для полного понимания коморбидности БДР и соматической патологии ключевым является оценка роли здорового образа жизни. Общепризнанный факт, что в общей популяции вредные поведенческие привычки, такие как злоупотребление алкоголем, курение табака, употребление запрещенных веществ, могут увеличить риск соматической патологии и сопутствующей смертности<sup>125,126</sup>.

Также известно, что недостаточная физическая активность, плохое питание и нарушения режима сна играют ключевую роль в последующем развитии соматической патологии. Например, в Руководстве по физической активности ВОЗ 2020 г. были представлены данные со средним уровнем доказательности, свидетельствующие о наличии нелинейной связи между физической активностью и общей смертностью, а также многочисленными жизнеугрожающими соматическими заболеваниями, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и даже раком<sup>127</sup>. Схожим образом, результаты Исследования глобального бремени болезней 2016 г. продемонстрировали, что особенности диеты, охарактеризованные как «плохие пищевые привычки», являются одним из главных факторов смертности по всему миру, внося свой вклад практически в каждую пятую смерть<sup>128</sup>.

Хотя связь между сном и заболеваниями и носит нелинейный характер, данные масштабных исследований четко показывают, что нарушения сна являются фактором риска для многих соматических заболеваний<sup>129</sup>. При этом как уменьшение, так и увеличение продолжительности сна ассоциировано с повышенной смертностью<sup>130</sup>.

Эти факторы образа жизни скорее всего также играют ключевую роль в увеличении риска развития соматических заболеваний (и сопутствующей смертности) при БДР, особенно учитывая большое количество данных, свидетельствующих о том, что люди с БДР подвержены тем же факторам риска, связанным с образом жизни и поведенческими привычками<sup>131,132</sup>. В частности, по данным систематических обзоров, люди с БДР значимо чаще курят и злоупотребляют алкоголем<sup>131,132</sup>, потребляют больше пищи при сниженном качестве рациона<sup>133</sup>, чаще ведут сидячий образ жизни<sup>134</sup> и страдают от ухудшения продолжительности и качества сна<sup>135</sup>.

Несмотря на наблюдаемые тенденции, причинно-следственная связь между здоровым поведением и БДР до конца не изучена и скорее всего является двусторонней. С одной стороны, ряд независимых метаанализов данных проспективных исследований показали, что физическая активность, курение табака, излишнее употребление алкоголя, нарушенный сон, сниженное качество питания увеличивают риск последующего развития БДР<sup>136,137</sup>. С другой стороны, развитие БДР выражено влияет на образ жизни и поведенческие привычки, приводит к нарушениям сна, низкой мотивации к физической активности, недоеданию или переяданию, склонности к употреблению табака, алкоголя или других веществ в качестве «самолечения»<sup>138,139</sup>.

Известно, что БДР также ассоциировано со снижением приверженности терапии при хронических заболеваниях, что может с течением времени ухудшать прогноз<sup>140</sup>. Более того, прием определенных лекарственных препаратов, используемых в терапии БДР, влечет за собой риски, связанные с поведенческими привычками. Например, повышение аппетита при приеме таких препаратов, как миртазапин и кветиапин, может вносить вклад в развитие ожирения и кардиометаболических нарушений<sup>141,142</sup>. Седативный эффект некоторых препаратов, например, миртазапина и трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин)<sup>138</sup> может препятствовать вовлеченности пациентов в регулярную физическую активность.

## Стрессовые жизненные события

Стрессовые жизненные события могут приводить к негативным последствиям как для психического, так и для соматического здоровья человека на протяжении всей его жизни. Исследования перенесенного стресса на ранних этапах жизни – часто обозначаемого как «детская травма» или «неблагоприятный детский опыт», – в первую очередь фо-

кусируются на плохом обращении (различные виды насилия и пренебрежения) и дисфункциональных отношениях в семье (например, домашнее насилие или психические заболевания у родителей)<sup>143,144</sup>. Накопленные данные нескольких метаанализов как ретроспективных, так и проспективных исследований, дают возможность предположить, что неблагоприятный детский опыт более чем в два раза увеличивает риск развития БДР во взрослом возрасте<sup>143,145</sup>.

В недавнем обзоре 16 метаанализов была также выявлена умеренная ассоциация между неблагоприятным детским опытом и развитием во взрослом возрасте заболеваний легких ( $d=0,44$ ), желудочно-кишечного тракта ( $d=0,38$ ), нервной ( $d=0,32$ ) и сердечно-сосудистой ( $d=0,32$ ) систем, а также с болевым синдромом ( $d=0,34$ ). Кроме того, была выявлена слабая ассоциация с онкологическими заболеваниями ( $d=0,4$ ), заболеваниями опорно-двигательного аппарата ( $d=0,21$ ), эндокринными и метаболическими нарушениями ( $d=0,17$ )<sup>144</sup>.

Неблагоприятный детский опыт также ассоциирован с более высокой вероятностью возникновения впоследствии тяжелых стрессовых жизненных событий (таких как потеря работы или развод)<sup>146-149</sup>. Примечательно, что тяжелые стрессовые жизненные события часто предшествуют возникновению первого эпизода БДР<sup>150</sup>. Кроме того, результаты мета-анализа шести РКИ<sup>151</sup> показывают, что, хотя тяжелые стрессовые события и влияют на прогноз у людей, обращающихся за помощью в связи с БДР, эти эффекты во многом пересекаются со средовыми факторами (например, с наличием социальной поддержки, занятостью), которые сами по себе могут быть последствием пережитой травмы.

Тяжелые стрессовые жизненные события также ассоциированы с увеличением риска развития соматических заболеваний, особенно сердечно-сосудистых<sup>152</sup>. В общей популяции риск развития ИБС и ОНМК в 1,1–1,6 раза выше у людей, перенесших стрессовые жизненные события<sup>152</sup>. Стрессовые жизненные события могут быть триггером развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высокой степенью риска, а также ухудшать их течение<sup>152</sup>. Кроме того, соматические заболевания и связанные с ними симптомы (в частности, боль, слабость) и факторы проводимого лечения (хирургические вмешательства, побочные эффекты препаратов), сами по себе могут представлять собой стрессовые жизненные события и сопровождаться ощущениями горя, стресса, стыда и другими негативными психологическими состояниями, которые могут увеличить риск развития БДР и ухудшить его течение.

Важно заметить, что не у всех людей, перенесших стрессовые жизненные события, развивается БДР и/или соматическое заболевание<sup>153,154</sup>. Действительно, метаанализы кросс-секционных исследований показывают, что резилентность, или стойкость (т.е. способность успешно адаптироваться к трудностям, испытаниям или к неблагоприятным жизненным событиям), значимо влияет на связь между неблагоприятным детским опытом и симптомами БДР<sup>155</sup>. Схожим образом, стабильные социальные связи и чувство принадлежности к социуму, адаптивный образ жизни, позитивные родительские отношения и ощущение поддержки от родителей, друзей и других близких являются факторами, усиливающими резилентность и, следовательно, снижают риск развития БДР после перенесенного детского неблагоприятного опыта<sup>156,157</sup>.

## Социальные факторы риска

Для снижения бремени болезни, связанного с БДР и соматическим неблагополучием, требуется сместить фокус внимания с индивидуальных защитных и предрасполагающих факторов на социальные факторы здоровья, то есть на те «условия, в которых человек рождается, растет, живет,



работает и стареет»<sup>158</sup>. Данный набор защитных и предрасполагающих факторов можно разделить на несколько групп. Одни возникают только на каких-то конкретных этапах жизни, другие же присутствуют постоянно<sup>159</sup>.

Имеющиеся данные достоверно показывают, что и БДР, и соматическая патология чаще встречаются у людей из неблагоприятной социальной среды<sup>160,161</sup>. Как абсолютная бедность (т.е. отсутствие достаточного дохода для поддержания базового уровня жизни), так и относительная (т.е. отсутствие достаточного дохода для поддержания минимального уровня жизни, принятого в конкретном обществе или стране) независимым образом негативно влияют на психическое и соматическое здоровье. Представители малых народов, культурных и языковых меньшинств, мигранты и беженцы, а также люди с ограниченными возможностями чаще обладают более низким социоэкономическим статусом, чем остальное население<sup>162</sup>. Воспроизводящаяся из поколения в поколение бедность и связанная с ней травма также являются распространенным дополнительным фактором риска у выходцев из малоимущих семей.

Другими важными социальными факторами, пересекающимися с вышеупомянутыми, являются гендерное неравенство и жесткие ограничивающие гендерные нормы, которые во многих социумах представляют привилегии мужскому полу над женским<sup>163</sup>. Дискриминация, маргинализация и виктимизация, связанные с гендерной принадлежностью, ассоциированы с увеличением риска психического и соматического неблагополучия. Вероятно, это опосредовано разной подверженностью стрессовым событиям, но также может быть обусловлено гендерными различиями в доступе к образованию, владении недвижимостью, безопасностью дома и на работе (для женщин и девушек), или же большей вовлеченностью в криминальную активность и меньшим доступом к системе здравоохранения (для мужчин и юношей)<sup>164</sup>.

Принадлежность к расовому, этническому или сексуальному меньшинству ассоциирована с более частым развитием проблем со здоровьем из-за претерпеваемой дискриминации или системных предубеждений<sup>165</sup>. Социальный и культурный расизм<sup>166</sup> и поколенческие травмы могут влиять на психическое и соматическое здоровье. Так же, как и гендерные, расовые нормы «впитываются» в позднем детском и подростковом возрасте и затем влияют на всю последующую жизнь<sup>167</sup>.

Вышеупомянутые социальные факторы оказывают свое влияние на психическое и соматическое здоровье посредством множества взаимосвязанных механизмов. Влияние на здоровье может быть прямым (например, через ограничение доступа к качественному питанию) или опосредованным различными факторами: индивидуальными (например, чувством защищенности, даваемым безопасным жильем и/или окружением), межличностными (например, стресс, связанный с родительскими отношениями; наличие позитивных взаимоотношений со сверстниками в подростковом возрасте), психологическими (влияющими на самооценку) или институциональными (например, неблагоприятный район проживания, доступность медицинской помощи)<sup>168</sup>. Эти факторы сложным образом взаимодействуют с другими социальными детерминантами (например, гендерным неравенством, работой во вредных условиях, детским трудом). Низкий социальный статус по причине бедности может быть ассоциирован с дискриминацией или другими ограничениями (например, с подверженностью насилию, социальной изоляцией или одиночеством), которые приводят к ухудшению психического и соматического здоровья<sup>169-172</sup>.

Такие процессы имеют онтогенетический и межпоколенческий аспекты<sup>161</sup>. Неблагоприятный опыт может иметь разные последствия в зависимости от этапа жизни, а последствия для здоровья также могут различаться в зависи-

мости от типа неблагоприятного опыта. Дети и подростки, выросшие в бедности, менее склонны к накоплению «капитала здоровья», способствующего образовательным успехам, медицинской грамотности, здоровому типу привязанности между ребенком и родителями, здоровым отношениям со сверстниками, развитию социальных и эмоциональных навыков, а также способностью в дальнейшем принять на себя родительскую роль<sup>173</sup>. Как следствие, рост и раннее развитие в бедности способствует воспроизводству бедности из поколения в поколение и передаче факторов риска психических и соматических заболеваний<sup>173</sup>. И наоборот, протективные факторы, такие как доступ к ресурсам (например, образовательным), устойчивые социальные связи (например, полноценная и стабильная семья), социальные и политические факторы (доступность медицинской помощи, социальное благосостояние), могут помочь людям преодолеть влияние негативного опыта<sup>174</sup>.

## ОБЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Ряд биологических механизмов вовлечен в патогенез как БДР, так и соматических заболеваний (см. Рисунок 4). В данном разделе мы в первую очередь рассмотрим общую концепцию того, как они влияют на исход заболеваний, а затем обсудим некоторые хорошо изученные биологические механизмы. Патогенез редко обусловлен каким-то одним фактором, чаще он формируется путем взаимодействия множества процессов, влияющих на как на психическое, так и на соматическое здоровье.

### Нейро- и соматопрогрессия

Термин «нейропрогрессия» относится к процессу акселерации развития психического заболевания и опосредующим его факторам, включающим: замедление нейрогенеза и усиление апоптоза, дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси), иммунный и оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию. Проявления признаков прогрессирования психического заболевания, таких как когнитивные нарушения, структурные нейровизуализационные изменения, последующие функциональные нарушения и ухудшение терапевтического ответа, имеют тенденцию к нарастанию в зависимости от стадии заболевания<sup>175,176</sup>.

Те же механизмы (в частности, воспаление, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция), что вовлечены в нейропрогрессию при БДР, принимают участие и в развитии многих коморбидных соматических расстройств, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Термин «соматопрогрессия» отражает эти процессы и подразумевает накопление соматической коморбидности, которое часто сопутствует нейропрогрессии. Это понятие частично пересекается с термином «аллостатическая нагрузка», под которым понимают биологические последствия накапливающегося стресса и общей «изношенности»<sup>177</sup>.

Эти два параллельных процесса представляют собой теоретическую основу коморбидности БДР и соматических заболеваний. Понимание этих процессов позволяет механизмы обособить концепцию клинического стадирования<sup>178</sup>. На большинство отдельных механизмов прогрессирования – таких как воспаление<sup>179</sup>, оксидативный стресс<sup>180</sup>, нейрогенез<sup>181</sup> – потенциально можно повлиять, а значит, они могут стать терапевтическими мишенями.

### Генетические факторы

В развитии как БДР, так и некоторых соматических заболеваний существенную роль играют генетические фак-



**Рисунок 4.** Средовые и биологические факторы, влияющие на коморбидность большого депрессивного расстройства и соматических заболеваний. ГГН-ось – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

торы. Результаты семейных и близнецовых исследований показывают, что риск развития БДР примерно на 37% обусловлен генетическими факторами<sup>182</sup>. Схожие показатели получены для соматических заболеваний, например, ишемической болезни сердца (~43%)<sup>183</sup> и ОНМК (~38%)<sup>184</sup>. Кроме того, в некоторых больших метаанализах полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study, GWAS) выявлены генетические локусы, ассоциированные одновременно и с БДР<sup>185</sup>, и с соматическими заболеваниями, в частности, с ожирением<sup>186</sup>, сахарным диабетом 2-го типа<sup>187</sup> и заболеваниями сердца<sup>188</sup>.

Существуют несколько общих для БДР и соматических заболеваний генетических факторов. В большом британском исследовании были выявлены значимые генетические корреляции между БДР и индексом массы тела, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа<sup>189</sup>. Значительное генетическое перекрытие между БДР и кардиометаболическими нарушениями, в частности ишемической болезнью сердца и ожирением, было подтверждено и в других исследованиях<sup>190</sup>. Однако в исследовании, проведенном консорциумом «Brainstorm Consortium», была выявлена лишь небольшая степень генетического перекрытия между распространенными неврологическими (болезнь Альцгеймера, эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) и психическими заболеваниями, в том числе БДР<sup>191</sup>.

В недавнем систематическом обзоре было выявлено 24 плейотропных гена, общих для расстройств настроения и кардиометаболических нарушений<sup>192</sup>. Были обнаружены общие генетические пути, связанные с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и БДР. Данные пути включают гены, продукты которых играют роль в обеспечении аксонального наведения (в частности, гликоген-синтезирующая киназа-3 бета, инсулиноподобный фактор роста -1), продукции кортикотропин-рилизинг-гормона и работе связанного с 5' аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой сигнального пути<sup>192</sup>.

## Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

Стресс является важным предрасполагающим фактором для развития психических расстройств, в том числе БДР. Нарушение регуляции ГГН-оси играет роль в возникновении, развитии, клинической картине, тяжести течения, тенденции к хронизации и развитии терапевтической резистентности БДР<sup>193-196</sup>. В большом метаанализе было обнаружено, что у людей с БДР есть тенденция к повышению уровня кортизола ( $d=0,33$ ; 95% ДИ: 0,21–0,45) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) ( $d=0,27$ ; 95% ДИ: 0,00–0,54)<sup>195</sup>.

Нарушение регуляции ГГН-оси при БДР усугубляется с возрастом. Например, у пациентов с БДР более старшего возраста выше базальный уровень кортизола в течение всех фаз суточного цикла ( $g=0,88$ ; 95% ДИ: 0,60–1,15)<sup>197</sup>. Эти результаты представляют определенный интерес, так как известно, что БДР в старшем возрасте ассоциировано с иммунной дисрегуляцией и более высоким риском развития коморбидной соматической патологии<sup>197</sup> и последующей полипрагмазии.

Сигнальная функция глюкокортикоидов вовлечена во множество поведенческих, сердечно-сосудистых, когнитивных, иммунологических, метаболических и репродуктивных процессов<sup>198,199</sup>. По данным лонгитюдного исследования, проведенного на обширной когорте<sup>200</sup>, повышенная концентрация кортизола в волосах ассоциирована с последующим появлением соматических симптомов БДР. Более того, результаты метаанализов<sup>195</sup> подтверждают предположение о том, что гиперактивность ГГН-оси является связующим звеном между БДР и коморбидными соматическими расстройствами, такими как сахарный диабет, деменция, ИБС и остеопороз. Эта связь особенно выражена у людей с меланхолическими и психотическими симптомами в структуре депрессии<sup>195</sup>. Тем не менее, стоит отметить, что существуют и другие механизмы развития ответа на

стресс, которые могут иметь отношение к коморбидности между БДР и некоторыми соматическими заболеваниями. К ним, в частности, можно отнести ренин-ангиотензиновую систему<sup>201</sup>.

К сожалению, несмотря на распространенность сочетания нарушений регуляции ГГН-оси, БДР и соматических заболеваний, существует довольно мало клинических исследований, посвященных их взаимодействию. Во многих клинических исследованиях наличие коморбидной соматической патологией являлось критерием исключения, и такие пациенты не попадали в исследуемые группы.

Результаты некоторых исследований дают возможность предположить, что нарушения регуляции ГГН-оси различаются у мужчин и женщин. Однако эти данные несколько противоречивы (возможно, в силу несовпадения в данных работах стадий менструального цикла, здоровья, возраста или модальности стрессового фактора у испытуемых)<sup>202</sup>. Таким образом, эта область все еще малоисследована.

## Воспаление

В настоящее время факт ассоциации БДР с воспалением<sup>203</sup> хотя бы у части пациентов (~30–50%)<sup>204</sup> является общепринятым. В больших метаанализах выявлена связь БДР с изменением уровней белков острой фазы<sup>205</sup>, цитокинов<sup>206</sup> и хемокинов<sup>207</sup>. Низкоинтенсивное воспаление – определяемое при повышении С-реактивного белка (СРБ) выше 3 мг/л – чаще наблюдается у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой, причем, по данным большого метаанализа, оно встречается у четверти пациентов с депрессией (OR: 1,46; 95% ДИ: 1,22–1,75)<sup>205</sup>.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление также является неотъемлемой частью различных соматических заболеваний (например, сердечно-сосудистых, метаболических и респираторных заболеваний, рака, остеопороза, артрита), а также других серьезных психических заболеваний<sup>208–211</sup>. И при депрессивных эпизодах, и при атеросклерозе провоспалительное состояние может индуцироваться гиперкортизолиемией, снижением уровня параоксоназы-1, снижением уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что ведет к эндотелиальному повреждению и последующему выделению интерлейкина-6 (ИЛ-6), СРБ, фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) и растворимых молекул эндотелиальной адгезии<sup>211</sup>. Активированные иммунные клетки высвобождают ИЛ-1β, стимулирующий продукцию гамма-интерферона и ФНОα, уровни которых повышаются при БДР, сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболических расстройствах, таких как сахарный диабет, и аутоиммунных состояниях, таких как ревматоидный артрит<sup>212</sup>.

Анализ, основанный на данных GWAS, подтверждает ассоциацию между БДР и склонностью к расстройствам иммунной системы. В недавнем исследовании (N=500,199) были обнаружены положительные корреляции между БДР, болезнью Крона, язвенным колитом, гипертиреозом и астмой (Z-оценка: 0,09–0,19,  $q < 0,05$ )<sup>213</sup>. Наиболее выраженная ассоциация была выявлена с астмой (OR: 1,25; 95% ДИ: 1,13–1,37)<sup>213</sup>. ИЛ-4 является главным цитокином, участвующим в развитии астмы, и ассоциирован с (Th)-2 клеточной реакцией<sup>212</sup>. При БДР индукция M1 макрофагальных клеток может приводить к продукции ИЛ-4 посредством (Th)-2 реакции компенсаторной иммунорегуляторной системы (КИРС)<sup>212</sup>. Другая точка возможного пересечения – повышение уровня высоко провоспалительных клеток Th-17, которые задействованы в развитии аутоиммунных заболеваний<sup>212</sup>. Последние данные подтверждают роль Th-17 клеток в возникновении и развитии ДР<sup>214,215</sup>. Это дает возможность предположить существование особой подгруппы пациентов с БДР с «лимфоидным

иммунофенотипом» (адаптивным иммунным ответом), в противовес врожденному миелоидному иммунофенотипу<sup>204</sup>.

## Функционирование митохондрий и энергетический метаболизм

Хорошо известно, что нарушения функционирования митохондрий являются одним из патофизиологических факторов некоторых психических расстройств, в том числе БДР<sup>216</sup>, а также различной соматической патологии, в частности, метаболических нарушений<sup>217</sup>, сердечно-сосудистых заболеваний<sup>218</sup> и нейродегенеративных расстройств<sup>219</sup>.

Митохондрии – это динамичные органеллы, производящие аденозинтрифосфат (АТФ) и вовлеченные в кальциевый гомеостаз. Митохондрии также играют ключевую роль в регуляции окислительно-восстановительного статуса клетки и апоптозе. Известно, что структурные и функциональные изменения митохондрий значимо влияют на здоровье кардиомиоцитов. Многочисленные исследования на грызунах показали, что нарушения процессов слияния и деления митохондрий могут приводить к развитию кардиомиопатии, гипертензии, атеросклероза и сердечной недостаточности<sup>220</sup>. Также известно, что у пациентов с БДР по сравнению со здоровой контрольной группой снижена продукция АТФ<sup>221,222</sup>. В доклинических моделях было показано, что БДР подавляет митохондриальную функцию<sup>223</sup>. В клинических исследованиях было продемонстрировано снижение митохондриального дыхания при БДР<sup>221</sup>, а результаты нейровизуализационных исследований свидетельствовали о снижении продукции энергии<sup>224</sup>.

Оксидативный стресс развивается при переизбытке активных форм кислорода<sup>276</sup>, которые преимущественно синтезируются митохондриями в процессе дыхания, особенно при неэффективном дыхании. Поскольку активные формы кислорода необходимы клетке и задействованы в сигнальных процессах, длительно существующий избыток таких соединений может вызвать повреждение ДНК и различных клеточных структур<sup>225</sup>. Существует больше количество данных, свидетельствующих об ассоциации оксидативного стресса с БДР<sup>227</sup>, а также с некоторыми соматическими расстройствами, например, инсулинорезистентностью<sup>217</sup> и сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>218,227</sup>.

Важнейшим процессом, участвующим в оптимизации функционирования клетки и в адаптации к клеточному стрессу, является митофагия. Митофагия представляет собой способ селективной деградации дисфункциональной или поврежденной митохондрии. Нормальный процесс митофагии необходим не только для оптимального уровня производства АТФ, но и для уменьшения оксидативного стресса. Нарушения процессов митофагии ассоциированы и с БДР, и с соматическими заболеваниями, в частности, с сердечно-сосудистыми<sup>228,229</sup> и нейродегенеративными<sup>230</sup>. Так, нарушение процессов митофагии играет роль в патогенезе атеросклероза, который частично компенсируется воспалительными процессами и может приводить к кардиомиопатии, сердечной недостаточности и инфаркту миокарда<sup>231</sup>.

## Микробиом кишечника

Все больше и больше сведений накапливается о роли кишечной микробиоты в развитии БДР и других психических расстройств<sup>232</sup>, а также некоторых соматических заболеваний. Таким образом, микробиота может являться потенциальным механизмом, связывающим психическую и соматическую патологию. Микробиом оказывает влияние на ось «кишечник – мозг» посредством некоторых уже упомянутых выше механизмов: путем регуляции физиологического гомеостаза автономной нервной системы и ГГН-осью, пе-



редачей сигналов внутри кишечника и между кишечником и ЦНС посредством нейромодуляторных метаболитов и иммуномодуляторных реакций<sup>233</sup>.

Существуют общие для БДР и соматических заболеваний нарушения физиологических процессов в кишечнике. Главным из них является физическое поддержание плотных клеточных контактов кишечного эпителия, запускающего иммунный ответ и подверженный влиянию микробиоты и ее метаболитов<sup>234</sup>. Повреждения эпителиального барьера кишечника и проникновение внутрь молекул микроорганизмов, в частности, липополисахаридов (ЛПС), запускают иммунный каскад через активацию толл-подобных рецепторов (ТПР) и воспалительного ответа, что впоследствии влияет и на функцию гемато-энцефалического барьера и запуск нейровоспаления<sup>235,236</sup>. В дополнение к большому количеству данных доклинических исследований<sup>237</sup> плазменные маркеры повышенной кишечной проницаемости, ЛПС и зонулин, были выявлены в большем количестве и у людей с депрессивным расстройством по сравнению со здоровой контрольной группой<sup>238</sup>.

Бактерии проникают из желудочно-кишечного тракта в систему кровообращения и затем могут наблюдаться в различных органах и тканях. Этот процесс способствует развитию ряда соматических заболеваний. Например, известно, что микробиологический состав атеросклеротических бляшек напоминает оральную и кишечную микробиоту. Возникающая вследствие этого процесса иммунная активация может способствовать патофизиологическому процессу формирования бляшек при сердечно-сосудистых заболеваниях<sup>239</sup>. При метаболическом синдроме системные ЛПС активируют ТПР4-опосредованный воспалительный ответ, что приводит к нарушению восприимчивости к инсулину клеток белой жировой ткани<sup>240</sup>. В исследованиях остеопороза было обнаружено, что увеличению активности остеокластов и снижению минеральной плотности костной ткани предшествует повышение проницаемости кишечной стенки<sup>241</sup>. Имеющиеся данные о наличии сывороточных и плазменных IgG к периодонтальным бактериям при болезни Альцгеймера у человека и животных также демонстрируют значимость микробиоты полости рта в развитии системных и неврологических нарушений<sup>242</sup>.

Микробные метаболиты – главным образом, короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламин N-оксид и желчные кислоты – влияют на центральную нервную систему и на периферические органы, вовлеченные в развитие коморбидных заболеваний при БДР, причем это влияние является клеточно-специфичным<sup>233</sup>. Уровень убедительности данных о роли микробиома в развитии патологических состояний варьируется в зависимости от рассматриваемого заболевания. Наиболее убедительные данные получены для метаболического синдрома. Было обнаружено, что у стерильных мышей без микроорганизмов не развивалось ожирение в ответ на диету с высоким содержанием жиров<sup>243</sup>. При этом было показано, что и у обычных мышей, и у мышей без микроорганизмов возникают изменения метаболизма в ответ на применение изменяющих микробиом антибиотиков и пересадку фекальной микробиоты<sup>244-247</sup>. Однако связь между микробиотой и развитием заболевания в меньшей степени достоверна для остеопороза и всех видов рака, за исключением колоректального<sup>241,248</sup>. Требуется проведение большего числа лонгитюдных когортных и интервенционных исследований для подтверждения доклинических данных при остальных заболеваниях.

## Структура и функционирование мозга

Выраженный эмоциональный дистресс может прямо или опосредованно (например, через функциональную реорганизацию соответствующих нейронных сетей) влиять на

структуры мозга, участвующие в развитии депрессивных симптомов<sup>249</sup>. К ним относят гиппокамп, миндалевидное тело, гипоталамус, островок, стриатум, медиальную, орбитофронтальную и переднюю поясную кору<sup>250-252</sup>. Соматические заболевания (ОНМК, опухоли мозга, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также вторичные повреждения и нейродегенеративные процессы могут схожим образом затрагивать эти структуры. Это может быть обусловлено как конкретными патогенетическими процессами каждого заболевания, так и неспецифически за счет развития эмоционального дистресса (например, в период постановки диагноза и адаптации к нему).

Общие изменения нейронных сетей могут возникать вследствие общих биологических механизмов БДР и соматических заболеваний. Эти механизмы либо обуславливают общую предрасположенность и к БДР, и к соматической патологии, либо влияют на процессы, опосредующие причинно-следственную связь между этими заболеваниями. Нарушения вегетативной, иммунновоспалительной и нейроэндокринной регуляции влияют на гомеостаз мозга, сети, ответственные за когнитивные функции, эмоциональное состояние, систему вознаграждения<sup>253</sup>. Островок, гипоталамус (особенно его паравентрикулярное ядро) и передняя поясная извилина играют ключевую роль в контроле за гомеостазом тела. Нарушение процессов передачи иммунологических, глюкокортикоидных и метаболических (например, посредством лептина, инсулина) сигналов влияет на активность этих interoцептивных зон и их связи с основными отделами мозга, вовлеченными в эмоциональные, когнитивные и мотивационные процессы<sup>254</sup>.

Изменения в этих interoцептивных зонах ассоциированы с развитием «поведения болезни» (sickness behavior), характеризующегося нехваткой энергии, слабостью, гиперальгезией, потерей аппетита и бессонницей, что часто имеет место при БДР и соматических заболеваниях, в частности, онкологических<sup>255,256</sup>. Также и симптомы повышенного аппетита, расстройства энергетического баланса и гиперсомния могут встречаться при атипичном БДР и метаболических заболеваниях: ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете<sup>15,257</sup>. Нарушения сигнальной функции эндокринной и иммунной систем в силу изменений в interoцептивных путях могут также приводить к нарушению дофаминовой передачи сигнала в отделах мозга, ответственных за систему вознаграждения и мотивации<sup>258</sup>, главным образом, в орбитофронтальной и вентромедиальной префронтальной коре, вентральной области покрышки, вентральном стриатуме<sup>259,260</sup>. В литературе представлено большое количество данных об общих механизмах нарушений активности системы вознаграждения при БДР, нейродегенеративных расстройствах и ожирении<sup>261-263</sup>.

Интероцептивная нейронная сеть получает сигналы от респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и сердца через блуждающий нерв посредством ядра одиночного пути и таламуса<sup>264</sup>. Так называемая «фронтально-вагальная нейронная сеть», включающая продолговатый мозг, гипоталамус, миндалину, островок, дорсолатеральную префронтальную, переднюю поясную и орбитофронтальную кору, может быть связующим звеном между сердечно-сосудистыми, метаболическими расстройствами и БДР. Известно, что данная сеть может влиять на функционирование сердечно-сосудистой системы, настроение, аппетит и сон<sup>265</sup>.

Было обнаружено, что БДР и соматические заболевания также объединяет атрофия гиппокампа. Нарушения гиппокампального нейрогенеза, нейропластичности и дендритного ремоделирования достоверно ассоциированы с некоторыми соматическими заболеваниями<sup>266-268</sup>. С другой стороны, сокращение объема гиппокампа является одним из наиболее часто встречающихся структурных изменений мозга при БДР<sup>250,269</sup>. Гиппокамп является частью сети пассивного

режима работы мозга. При БДР и неврологических расстройствах отмечаются изменения в сером веществе и нейронных связях этой сети<sup>270,271</sup>.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

### Диагностика коморбидности БДР и соматических заболеваний

Диагностика коморбидного БДР у людей с соматическими заболеваниями может быть затруднена, поскольку некоторые симптомы депрессии совпадают с симптомами соматической патологии (например, утомляемость, болевые ощущения, нарушения сна, аппетита и изменения веса), таким образом снижая чувствительность и специфичность диагностического поиска в данном контексте. Тем не менее, чувство горя и дистресс также часто встречаются при соматических заболеваниях, особенно при тяжелых формах (например, при терминальной стадии рака). Это может приводить к затруднениям в дифференциальной диагностике БДР и закономерных приспособительных реакций или «адекватной грусти»<sup>272</sup>. Результаты одного исследования продемонстрировали, что только у половины пациентов с сахарным диабетом и БДР депрессия была диагностирована в процессе стандартного лечения, и лишь небольшое количество этих пациентов получало адекватную терапию<sup>273</sup>.

Схожие трудности возникают и при диагностике соматических заболеваний у пациентов с БДР. Этот феномен получил название «диагностическое затмение», подразумевающее имеющуюся у врачей тенденцию ошибочно расценивать соматическую симптоматику (например, боль) как проявление сугубо психической патологии, а не возможно-го коморбидного заболевания<sup>274</sup>.

### Профилактика коморбидности БДР

Мероприятия, призванные предотвратить развитие БДР, были исследованы на людях с соматическими заболеваниями, имеющими высокий риск развития депрессии. По данным Кокрейновского обзора<sup>275</sup>, полученным на основании десяти РКИ, использование антидепрессантов в качестве меры профилактики БДР имеет очень низкий уровень доказательности. Похожие выводы были сделаны в систематических обзорах исследований возможности применения антидепрессантов в качестве меры профилактики БДР, ассоциированного с применением альфа-интерферонов. Тем не менее, из-за скудной доказательной базы дать однозначную оценку эффективности и переносимости профилактического применения антидепрессантов пока что нельзя. Требуется проведение дальнейших исследований, чтобы убедиться, перевешивают ли преимущества профилактического назначения антидепрессантов потенциальные клинические (например, побочные эффекты) и финансовые издержки.

Использование психотерапии в качестве профилактической меры также было недостаточно изучено. В вышеупомянутый Кокрейновский обзор<sup>275</sup> было включено только одно исследование (N=193), в котором изучалось влияние проблемно-ориентированной психотерапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Было обнаружено, что у пациентов, проходивших такую терапию, с меньшей вероятностью развивалось БДР по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение (OR: 0,43; 95% ДИ: 0,20–0,95). Недавний метаанализ РКИ психотерапии, главным образом, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), в качестве метода профилактики развития БДР, выявил положительные результаты, в том числе и на выборке пациентов с соматическими заболеваниями (n=11; RR: 0,71)<sup>276</sup>. Систематический обзор пяти РКИ, в которых оценивалась

эффективность применения психотерапии для предотвращения развития БДР у взрослых онкологических пациентов, продемонстрировал преимущество данного подхода по сравнению с обычным лечением (стандартизированная разница средних, SMD, СРС: –0,23). Схожие результаты были получены и в когорте пациентов, страдающих раком молочной железы (СРС: –0,32)<sup>277</sup>.

Тем не менее, в масштабном РКИ на выборке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или диабетом не было обнаружено значимого эффекта от применения превентивной КПТ-программы. Были выявлены четыре основных фактора, ассоциированных с последующим развитием БДР при соматической патологии: изначальные уровни симптомов тревоги и депрессии, стрессовые жизненные события, наличие трех и более хронических заболеваний<sup>278</sup>. Возможно, превентивные программы будут более эффективными в отдельных группах пациентов, имеющих выраженные симптомы субклинической депрессии (адресная профилактика) или другие факторы риска БДР (выборочная профилактика).

Таким образом, хотя активное применение терапевтических подходов в качестве меры профилактики БДР у пациентов с соматическими заболеваниями и может оказаться полезной стратегией, для однозначного вывода все еще нужны масштабные РКИ высокого качества.

### Лечение коморбидного БДР

Систематические обзоры РКИ, проведенных на выборках пациентов с БДР и соматическими заболеваниями, показали, что эффект от применения антидепрессантов по сравнению с плацебо в данной группе может даже превышать (СРС выше 0,50)<sup>279-286</sup> таковой у пациентов с БДР без коморбидной соматической патологии, где СРС варьирует от 0,17 до 0,49<sup>287</sup>. Схожий размер эффекта был обнаружен и для БДР, коморбидного с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, атеросклерозом коронарных артерий<sup>281</sup>, ишемической болезнью сердца<sup>282</sup>, инфарктом миокарда<sup>288</sup>), неврологическими заболеваниями (такими как рассеянный склероз<sup>279</sup>, болезнь Паркинсона<sup>289</sup>, ОНМК<sup>290,291</sup>), сахарным диабетом<sup>292</sup>, раком<sup>286,293</sup>, ревматоидным артритом<sup>280</sup> и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)<sup>294</sup>. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования, чтобы установить, обеспечен этот эффект особыми биологическими процессами, меньшим эффектом плацебо или же другими причинами, такими как возможная ложноположительная статистическая значимость результатов, полученных на малых выборках. Стоит отметить, что в большинстве метаанализов включались РКИ с небольшими выборками.

По другим заболеваниям, таким как эпилепсия, воспалительные заболевания кишечника, травматические повреждения мозга, астма и хроническая обструктивная болезнь легких, было проведено мало или вообще не проводилось РКИ применения антидепрессантов при коморбидном БДР<sup>295-301</sup>. Вследствие этого имеющейся на сегодняшний день доказательной базы недостаточно, чтобы сформулировать какие-либо практические рекомендации.

Многие исследования показали, что психотерапия<sup>302</sup> – в том числе КПТ<sup>303-305</sup>, практики осознанности (майндфулнесс)<sup>306-308</sup>, терапия, сфокусированная на сострадании<sup>309,310</sup>, и проблемно-ориентированная терапия<sup>311</sup> – эффективна при лечении БДР с некоторыми коморбидными соматическими заболеваниями: рак<sup>307,308</sup>, сахарный диабет<sup>312,313</sup>, сердечно-сосудистые заболевания<sup>314-318</sup>, ВИЧ-инфекция<sup>319</sup>, псориаз<sup>320</sup>, рассеянный склероз<sup>279,321,322</sup>, воспалительные заболевания кишечника<sup>305</sup>, хроническая обструктивная болезнь легких<sup>323-325</sup>, почечная недостаточность<sup>326-328</sup>.

Вне зависимости от подхода размер эффекта, в целом, оценивается от низкого до среднего<sup>309</sup>, при этом результаты многих отдельных исследований могут быть неточными<sup>309</sup>, т.к. имеют малые объемы выборки и различаются по дизайну<sup>310</sup>. Наиболее достоверными являются данные, касающиеся пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с сердечной недостаточностью. Согласно выводам одного зонтичного обзора, основанном на данных четырех систематических обзоров имеются убедительные доказательства эффективности психотерапии в лечении БДР у людей с ишемической болезнью сердца<sup>318</sup>. Аналогичным образом, как показано в предметном обзоре, семь из девяти исследований продемонстрировали эффективность психотерапии в уменьшении симптомов БДР, хотя в двух других было показано, что этот эффект не сохраняется на более отдаленных сроках<sup>314</sup>.

Психотерапевтические сессии также могут проводиться онлайн или по телефону. Было показано, что эффективность таких дистанционных сессий у пациентов с соматическими заболеваниями такая же, как и при очных встречах<sup>303,304,322,329</sup>, особенно при клиническом сопровождении<sup>303</sup>. Было показано, что данные формы взаимодействия являются приемлемыми для большинства пациентов<sup>330,331</sup>, что особенно важно для пациентов с ограниченными возможностями<sup>322</sup>.

### **Влияние терапии БДР на исход соматического заболевания**

Помимо лечения депрессивных симптомов, антидепрессанты могут оказывать положительный эффект на исход соматического заболевания. В недавнем зонтичном обзоре было выявлено, что прием СИОЗС может улучшать показатели глюкозы натощак / гликированного гемоглобина (HbA1c), снижать выраженность болевого синдрома<sup>332</sup>, а также уменьшать частоту госпитализаций при ИБС<sup>281</sup>. Результаты РКИ показывают, что у пациентов с сахарным диабетом прием антидепрессантов ассоциирован с большей приверженностью регулярному контролю гликемии<sup>292</sup>, снижением смертности<sup>333</sup> и риска инфаркта миокарда<sup>334</sup>. Кроме того, известно, что антидепрессанты улучшают двигательные функции и общее функционирование после ОНМК<sup>290</sup>, а также уменьшают выраженность двигательных нарушений при болезни Паркинсона<sup>289</sup>.

Существуют некоторые данные о том, что психотерапия также может улучшать показатели качества жизни, связанные с физическим здоровьем, уровни глюкозы натощак/HbA1C<sup>332</sup>, и приводить к улучшению соматического состояния у пациентов с ИБС<sup>318</sup>. Однако эти результаты получены в исследованиях сравнительно низкого качества. Кроме того, последние достижения в оказании медицинской помощи могут перевешивать продемонстрированные ранее преимущества психотерапии<sup>318</sup>. Так, в одном систематическом обзоре эффективности психотерапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, четкого влияния психотерапии на течение заболевания выявлено не было<sup>305</sup>.

В систематическом обзоре исследований, посвященных пациентам с ревматическими заболеваниями, в четырех из семи исследований была обнаружена значимая ассоциация КПТ со снижением интенсивности болевого синдрома, а в одном из четырех исследований – со снижением слабости и утомляемости<sup>329</sup>. Психотерапия может способствовать повышению мотивации к поддержанию здорового образа жизни<sup>327,335</sup>. Также есть данные, что КПТ улучшает приверженность терапии у пациентов на гемодиализе<sup>327</sup>. Тем не менее, до сих пор неизвестно, приводят ли эти изменения к улучшению течения соматического заболевания<sup>327</sup>.

### **Влияние терапии соматических заболеваний на исход БДР**

Такие препараты, как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, ингибиторы цитокинов могут дать дополнительный положительный эффект в сочетании с антидепрессантами<sup>179,336-339</sup>, снижая симптомы депрессии у пациентов с соматическими заболеваниями<sup>338,339</sup>. Показательным примером могут служить результаты недавнего метаанализа, в котором было обнаружено, что противовоспалительные средства уменьшают симптомы депрессии в качестве аугментации антидепрессивной терапии у пациентов с БДР (СРС=0,64 (95% ДИ: 0,40–0,88)), а также в качестве монотерапии у пациентов с соматическими расстройствами (СРС=0,41 (95% ДИ: 0,22–0,60))<sup>338</sup>. Также имеются сведения, что аугментация антидепрессивной терапии противовоспалительными средствами улучшает ответ на терапию и частоту ремиссий у пациентов с БДР<sup>338</sup>.

Наиболее исследованными противовоспалительными препаратами являются НПВС, ингибиторы цитокинов и статины. Некоторые из этих препаратов (например, статины) используются в терапии заболеваний, встречающихся значительно чаще у пациентов с БДР (например, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет)<sup>340</sup>. Антидепрессивный эффект этих препаратов дополнительно подтверждает обсужденные выше общие биологические механизмы БДР и соматических заболеваний (такие как воспаление, активация ГН-оси, митохондриальная дисфункция)<sup>341</sup>.

С другой стороны, применение многих распространенных препаратов для лечения соматических заболеваний может приводить к развитию депрессивных симптомов в качестве побочного эффекта<sup>342</sup>. Хорошо известным примером служит терапия интерфероном или ИЛ-2. У почти 80% пациентов, получающих данную терапию, развивается депрессивная симптоматика, часто проявляющаяся в первые недели соматическими и неврологическими расстройствами, а у 25% пациентов развивается большой депрессивный эпизод в течение 48 недель<sup>343</sup>. Предполагается, что в основе развития депрессии при данной терапии лежит развитие воспаления и активация иммунных механизмов<sup>344</sup>. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что одной из наиболее воспроизводимых моделей БДР у человека является введение провоспалительных цитокинов<sup>345</sup>.

### **Побочные эффекты и особые клинические указания**

При назначении антидепрессантов пациентам с соматическими заболеваниями важно сохранять баланс между потенциальным антидепрессивным эффектом и возможными побочными эффектами. Выбор антидепрессанта обязательно должен проводиться с учетом возможных побочных эффектов и их влияния на симптоматику и возможные последствия соматического заболевания конкретного пациента. В число возможных нежелательных последствий входит: набор веса и соответствующее повышение риска развития или осложнения течения сахарного диабета (особенно это касается трициклических антидепрессантов и мirtазапина)<sup>346</sup>; кардиотоксичность и удлинение интервала QT (наиболее высокий риск у трициклических антидепрессантов, наименьший – у сертралина)<sup>347,348</sup>; воздействие на костный метаболизм, повышение риска остеопороза и переломов (особенно у СИОЗС)<sup>349</sup>; кровотечения, риск которых дополнительно возрастает при использовании комбинации нескольких классов препаратов (например, СИОЗС и НПВС<sup>350</sup>). Более того, клиницисты должны учитывать потенциальное лекарственное



взаимодействие, которое можно разделить на фармакодинамическое (чаще встречается при применении старых антидепрессантов) и фармакокинетическое (то есть влияющее на печеночный метаболизм – есть у антидепрессантов, метаболизируемых цитохромом P450)<sup>351</sup>.

Одним словом, применение антидепрессантов в терапии БДР с коморбидным соматическим заболеванием требует междисциплинарного подхода (например, регулярное взаимодействие с врачом, занимающимся лечением соматической патологии), учет индивидуальных особенностей пациента (возраст, наличие болевого синдрома, полипрагмазия, опыт предыдущей терапии), а также текущей схемы терапии. В исследованиях психотерапии возможные побочные эффекты и противопоказания не оценивались<sup>352-354</sup>. Тем не менее, в имеющихся на сегодняшний день исследованиях применения психотерапии у пациентов с соматическими заболеваниями было задокументировано крайне небольшое количество нежелательных явлений. Однако в процессе психотерапии все равно требуется клиническое наблюдение<sup>310,324</sup>.

## ДАЛЬНЕЙШИЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ВЫВОДЫ

В этой статье приведена значительная доказательная база, свидетельствующая о широкой распространенности БДР у пациентов с наиболее распространенными соматическими заболеваниями и наоборот. Столь высокая частота коморбидности приводит к негативным клиническим и экономическим последствиям.

Существует целый ряд патологических процессов, вовлеченных в развитие как БДР, так и коморбидной соматической патологии, что предполагает наличие общих патофизиологических механизмов. В статье были обсуждены наиболее значимые возможные механизмы: воспаление, влияние кишечной микробиоты, митохондриальная дисфункция, структурные и функциональные изменения мозга, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. К направлениям, требующим дальнейшего изучения, можно отнести дисфункцию эндотелия, расстройства вегетативной нервной системы, изменения сигнальной роли инсулина и лептина, биологическое старение<sup>2,15</sup>.

Наличие общих патогенетических механизмов дает возможность разработки терапии, направленной одновременно и на БДР, и на коморбидную патологию. Кроме того, оно подталкивает к исследованию возможностей применения препаратов off-label и расширению показаний препаратов к применению. Например, в настоящее время проводится исследование эффективности применения статинов, широко применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях, в терапии БДР<sup>355,356</sup>. Также исследуется влияние на депрессию метформина (препарат, обычно применяемый для лечения сахарного диабета 2-го типа) и кандесартана (блокатора рецепторов ангиотензина II)<sup>357</sup>.

Существует также ряд общих для БДР и соматических заболеваний бытовых, физиологических, социальных и генетических факторов риска<sup>358</sup>. Мероприятия, направленные на данные факторы риска, могут улучшить прогноз как психического, так и соматического заболевания. Примером этого является растущая доказательная база применения подходов, приводящих к изменениям образа жизни, в терапии психических расстройств. В клинических руководствах<sup>359</sup> изменение образа жизни все чаще расценивается как важный компонент терапии БДР. Наиболее доказательными подходами, согласно одному из таких руководств<sup>360</sup>, являются физические упражнения, релаксационные техники, коррекция режима работы и сна, практики осознанности. Также имеются некоторые данные о пользе коррекции диеты и прогулок на свежем воздухе. Меньшее количество РКИ было проведено относительно роли мероприятий, на-

правленных на отказ от курения, чувство одиночества, социальную поддержку.

В дополнение к необходимости разработки дополнительных терапевтических и профилактических стратегий существует необходимость разработки новых подходов к созданию доступной системы помощи, одновременно учитывающей психические и соматические особенности. Известно, что коморбидные соматические патологии БДР или даже субклинически выраженная депрессивная симптоматика уменьшают мотивацию пациентов к получению эффективной помощи, в том числе и самопомощи<sup>16</sup>. Потребности в лечении коморбидностей сложны и носят хронический характер, что создает высокую нагрузку на службы здравоохранения и семьи, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, среди представителей культурных и языковых меньшинств, коренных народов и жителей бедных сельских регионов<sup>362</sup>. Таким образом, требуется разработка новых, инновационных стратегий для преодоления вышеперечисленных сложностей, внедрение комплексной помощи пациентам с БДР, включающей терапию не только психических, но и соматических нарушений (особенно кардиометаболических расстройств)<sup>363</sup>.

Примером такой стратегии может являться модель междисциплинарной помощи, обычно включающей врача и по крайней мере еще одного медицинского специалиста (и иногда при поддержке родственников и других близких людей), которые структурированно взаимодействуют друг с другом и с пациентом, страдающим БДР, совместно оптимизируя процесс лечения и оказания помощи<sup>16,61</sup>. Взаимодействие и встречи организуются центральным координатором (например, менеджером), который также способствует улучшению навыков саморегуляции и контроля у пациента (отслеживание симптомов и лечения, постановка целей, разрешение проблем, формирование здорового образа жизни, навыки совладания со стрессом)<sup>364</sup>. Также акцент может быть сделан на расширении участия пациента в процессе принятия решений, выработке совместных стратегий, учитывающих индивидуальные ожидания пациента от результатов лечения и восстановления, более широких, чем могут быть у клинициста<sup>16,365</sup>. Учет персонального пережитого опыта может способствовать достижению более широких целей терапии при использовании лично-ориентированного подхода.

Междисциплинарные подходы показали свою эффективность у пациентов с депрессивными симптомами и ишемической болезнью сердца<sup>366</sup>, раком молочной железы<sup>367</sup>, сахарным диабетом<sup>292,364</sup>. По-видимому, применение таких подходов одинаково эффективно в терапии БДР как у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями, так и без таковых<sup>368</sup>. Тем не менее, эффект от применения междисциплинарных подходов на соматическое состояние все же зависит от конкретного заболевания<sup>292,369</sup>. Внедрение междисциплинарных подходов также требует тщательного учета особенностей управления и ресурсного обеспечения, стоимости текущего лечения и культуральных особенностей<sup>370</sup>.

Другим возможным способом улучшить доступность эффективной помощи является использование цифровых технологий. Подходы с использованием цифровых (eHealth) и мобильных (mHealth) технологий включают в себя широкий спектр возможных методик: от широких многокомпонентных психосоциальных программ до более узких решений, направленных на саморегуляцию (например, целевые упражнения)<sup>16,371-373</sup>. Данные технологии могут быть адаптированы к любым условиям и ресурсам. Тем не менее, большинство РКИ таких подходов все еще проводятся лишь в странах с высоким уровнем дохода<sup>372</sup>.

Метаанализы РКИ, посвященные использованию цифровых технологий, свидетельствуют о значимом умеренном

влиянии на депрессивные симптомы ( $g=-0,37$ ; 95% ДИ:  $-0,60 - -0,14$ )<sup>371</sup>. Ключевыми факторами, позволяющими достичь значимого эффекта, являлась регулярная двусторонняя коммуникация между врачом и пациентом, отслеживание прогресса и коррекция терапии и методик самопомощи на разных этапах лечения<sup>362,371</sup>. При этом эффективны были как более простые решения, требующие лишь телефонной связи, так и более сложные, включающие в себя специальные веб-платформы. Это подчеркивает высокую степень адаптируемости цифровых решений<sup>371</sup>. Тем не менее, на сегодняшний день имеется различное число исследований в данном направлении по каждой конкретной коморбидной соматической патологии, а их результаты противоречивы<sup>371,372</sup>. Потребуется уделить больше внимания масштабируемости и валидации цифровых методик и путям их интеграции в систему здравоохранения<sup>362,372</sup>.

Таким образом в настоящий момент существует значительное количество данных, свидетельствующих о существовании общих биологических и средовых патогенетических механизмов в развитии БДР и некоторых соматических заболеваний. Требуется дальнейшие усилия для разработки профилактических и терапевтических стратегий, направленных на эти общие механизмы. К ним можно отнести как исследования терапевтических подходов, воздействующих на общие биологические механизмы (например, применение статинов, метформина, коррекция кишечного микробиома), так и внедрение в практику подходов, влияющих на факторы риска, в частности, направленных на изменение образа жизни (физическая активность, диета). Кроме того, исследовательские и практические усилия необходимо направить на развитие и внедрение в рутинную практику трансдиагностической, междисциплинарной модели помощи, учитывающей одновременно и психические, и соматические патологические проявления.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа М. Berk поддержана National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowship and Leadership 3 исследовательские гранты (nos. 1156072 и 2017131); работа А. J. Walker поддержана Trisno Family Fellowship, частично финансируется грантом NHMRC Centres of Research Excellence (no. 1153607). работа L. Schmaal поддержана NHMRC Leadership 1 Investigator Grant (no. 2017962); работа L. J. Williams поддерживается NHMRC Emerging Leadership Fellowship (no. 1174060); работа W. Marx поддерживается NHMRC Investigator Grant (no. 2008971) и Multiple Sclerosis Research Australia early-career; работа J. J. McGrath поддерживается Danish National Research Foundation; работа O. Plana-Ripoll поддерживается Lundbeck Foundation Fellowship (no. R345-2020-1588) и грантами от Independent Research Fund Denmark (no. 2066-00009B и 1030-00085B); работа A. O'Neil поддерживается NHMRC Emerging Leader 2 Fellowship (no. 2009295), и J. Firth by a UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (no. MR/T021780/1). Дополнительная информация об этих исследованиях доступна здесь: [https://osf.io/j53aq/?view\\_only=d0d1ff8d25c94ff086cc95536ff68aa6](https://osf.io/j53aq/?view_only=d0d1ff8d25c94ff086cc95536ff68aa6).

#### Библиография

- Ferrari A, Somerville A, Baxter A et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43:471-81.
- Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;41:1687-96.
- Wu Q-E, Zhou A-M, Han YP et al. Poststroke depression and risk of recurrent stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 2019;98:e17235.
- Krebbel A, Buffart L, Kleijn G et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 2014;23:121-30.

- Scott AJ, Sharpe L, Hunt C et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:973-82.
- Boeschoten RE, Braamse AM, Beekman AT et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;372:331-41.
- Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE et al. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:58-67.
- Leung DK, Chan WC, Spector A et al. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36:1330-44.
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
- Pan A, Keum N, Okereke OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.
- Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK, Prescott EIB et al. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach. *Br J Psychiatry* 2020;217:434-41.
- Zhang F, Rao S, Baranova A. Shared genetic liability between major depressive disorder and osteoarthritis. *Bone Joint Res* 2022;11:12-22.
- Cai L, Bao Y, Fu X et al. Causal links between major depressive disorder and insomnia: a Mendelian randomisation study. *Gene* 2021;768:145271.
- Cao H, Li S, Baranova A et al. Shared genetic liability between major depressive disorder and atopic diseases. *Front Immunol* 2021;12:665160.
- Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EF et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019;24:18-33.
- Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:69.
- World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
- Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021; 20:417-36.
- Ho CS, Feng L, Fam J et al. Coexisting medical comorbidity and depression: multiplicative effects on health outcomes in older adults. *Int Psychogeriatr* 2014;26:1221-9.
- Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:547-59.
- Weye N, Momen NC, Christensen MK et al. Association of specific mental disorders with premature mortality in the Danish population using alternative measurement methods. *JAMA Netw Open* 2020;3:e206646.
- Egede LE, Walker RJ, Bishu K et al. Trends in costs of depression in adults with diabetes in the United States: Medical Expenditure Panel Survey, 2004-2011. *J Gen Intern Med* 2016;31:615-22.
- Baumeister H, Haschke A, Munzinger M et al. Inpatient and outpatient costs in patients with coronary artery disease and mental disorders: a systematic review. *Biopsychosoc Med* 2015;9:11.
- Welch CA, Czerwinski D, Ghimire B et al. Depression and costs of health care. *Psychosomatics* 2009;50:392-401.
- Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849-56.
- Christensen MK, McGrath JJ, Momen N et al. The health care cost of comorbidity in individuals with mental disorders: a Danish register-based study. *Aust N Z J Psychiatry* 2023;57:914-22.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9:137-50.
- Weye N, Santomauro DF, Agerbo E et al. Register-based metrics of years lived with disability associated with mental and substance use disorders: a register-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry* 2021;8:310-9.
- Berk M, Berk L, Dodd S et al. The sick role, illness cognitions and outcomes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;146:146-9.

30. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ* 2018;362:k601.
31. Lim GY, Tam WW, Lu Y et al. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 2018;8:2861.
32. Farooqi A, Gillies C, Sathanapally H et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without type 1 and type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2022;16:1-10.
33. Feng L, Li L, Liu W et al. Prevalence of depression in myocardial infarction: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e14596.
34. Cong S, Xiang C, Zhang S et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;141:104749.
35. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;47:48-60.
36. Rutledge T, Reis VA, Linke SE et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-37.
37. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1350-69.
38. Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
39. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74.
40. Van der Kooy K, Van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:613-26.
41. Dragioti E, Radau J, Solmi M et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry* 2023;22:86-104.
42. Tang B, Yuan S, Xiong Y et al. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63:1305-11.
43. Cai H, Cai B, Zhang H et al. Major depression and small vessel stroke: a Mendelian randomization analysis. *J Neurol* 2019;266:2859-66.
44. Li GH-Y, Cheung C-L, Chung AK-K et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med* 2022;52:1765-76.
45. Cai W, Mueller C, Li YJ et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019; 50:102-9.
46. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:253-64.
47. Rao A, Zecchin R, Newton PJ et al. The prevalence and impact of depression and anxiety in cardiac rehabilitation: a longitudinal cohort study. *Eur J Prevent Cardiol* 2020;27:478-89.
48. Bauer LK, Caro MA, Beach SR et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1266-71.
49. Graham EA, Deschenes SS, Khalil MN et al. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020; 265:224-32.
50. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-90.
51. Tao H, Fan S, Zhu T et al. Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13893.
52. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2398-403.
53. Lin EH, Katon W, Von Korff M et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27: 2154-60.
54. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000; 160:3278-85.
55. Richardson LK, Egede LE, Mueller M et al. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:509-14.
56. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
57. Nouwen A, Adriaanse M, van Dam K et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:1562-72.
58. Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:421-8.
59. Katon WJ, Lin EH, Williams LH et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2010;25:423-9.
60. Cohen A. Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases: background technical report to support implementation of the WHO European Mental Health Action Plan 2013-2020 and the WHO European Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2016-2025. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2017.
61. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
62. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 1113-32.
63. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H et al. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol* 2021;7:4.
64. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A et al. Depression and metabolic syndrome in the older population: a review of evidence. *J Affect Disord* 2018; 237:56-64.
65. Zhang M, Chen J, Yin Z et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry* 2021;11:633.
66. Mannan M, Mamun A, Doi S et al. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Asian J Psychiatry* 2016;21:51-66.
67. van den Broek N, Treur JL, Larsen JK et al. Causal associations between body mass index and mental health: a Mendelian randomisation study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:708-10.
68. Casanova F, O'Loughlin J, Martin S et al. Higher adiposity and mental health: causal inference using Mendelian randomization. *Hum Mol Genet* 2021;30: 2371-82.
69. Tyrrell J, Mulugeta A, Wood AR et al. Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *Int J Epidemiol* 2019;48:834-48.
70. Speed MS, Jepsen OH, Børghlum AD et al. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. *Transl Psychiatry* 2019; 9:184.
71. Malmir H, Mirzababaei A, Moradi S et al. Metabolically healthy status and BMI in relation to depression: a systematic review of observational studies. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1099-103.
72. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T et al. Metabolic syndrome and symptom resolution in depression: a 5-year follow-up of older adults. *J Clin Psychiatry* 2017;78:11776.
73. Lehto SM, Niskanen L, Tolmunen T et al. Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:279-83.
74. Zhu J, Fang F, Sjölander A et al. First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality: a nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2017;28:1964-9.
75. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12: 160-74.
76. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J et al. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:721-32.



77. Brandenburg D, Maass SW, Geerse OP et al. A systematic review on the prevalence of symptoms of depression, anxiety and distress in long-term cancer survivors: implications for primary care. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e13086.
78. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R et al. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* 2012;141:343-51.
79. Riedl D, Schuessler G. Prevalence of depression and cancer – a systematic review. *Z Psychosom Med Psychother* 2022;68:74-86.
80. Caruso R, Nanni M, Riba M et al. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol* 2017;56:146-55.
81. Riedl D, Schüßler G. Factors associated with and risk factors for depression in cancer patients – A systematic literature review. *Transl Oncol* 2022;16:101328.
82. Wang Y-H, Li J-Q, Shi J-F et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020;25:1487-99.
83. Pinquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40:1797-810.
84. Jia Y, Li F, Liu Y et al. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2017;149:138-48.
85. Zhu G-L, Xu C, Yang K-B et al. Causal relationship between genetically predicted depression and cancer risk: a two-sample bi-directional Mendelian randomization. *BMC Cancer* 2022;22:353.
86. Chen X, Kong J, Diao X et al. Depression and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study. *Cancer Med* 2020;9:9160-7.
87. Lutgendorf SK, Lamkin DM, DeGeest K et al. Depressed and anxious mood and T-cell cytokine expressing populations in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun* 2008;22:890-900.
88. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G et al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000;356:1326-7.
89. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:413-20.
90. Stafford J, Chung WT, Sommerlad A et al. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2022;37:10.1002.
91. Wang S, Mao S, Xiang D et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;86:186-92.
92. Invernizzi S, Simoes Loureiro I, Kandana Arachchige KG et al. Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2021;50:414-24.
93. Mulugeta A, Zhou A, King C et al. Association between major depressive disorder and multiple disease outcomes: a phenome-wide Mendelian randomisation study in the UK Biobank. *Mol Psychiatry* 2020;25:1469-76.
94. Yuan S, Tomson T, Larsson SC. Modifiable risk factors for epilepsy: a two-sample Mendelian randomization study. *Brain Behav* 2021;11:e02098.
95. Harerimana NV, Liu Y, Gerasimov ES et al. Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2022;92:25-33.
96. Huang J, Zuber V, Matthews PM et al. Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study. *Neurology* 2020;95: e1963-70.
97. Harroud A, Marrie RA, Fitzgerald KC et al. Mendelian randomization provides no evidence for a causal role in the bidirectional relationship between depression and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27:2077-84.
98. Binzer S, Jiang X, Hillert J et al. Depression and multiple sclerosis: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Mult Scler* 2021;27:1799-802.
99. Antonaci F, Nappi G, Galli F et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12:115-25.
100. Prisdie JC, Sajobi TT, Wang M et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;52:58-63.
101. Feng F, Cai Y, Hou Y et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;85:133-40.
102. Chen E, Sajatovic M, Liu H et al. Demographic and clinical correlates of seizure frequency: findings from the Managing Epilepsy Well Network database. *J Clin Neurol* 2018;14:206-11.
103. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:e131623.
104. Brendel M, Pogarell O, Xiong G et al. Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:716-24.
105. Ashina S, Serrano D, Lipton RB et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012;13:615-24.
106. Wu Q, Liu B, Tommoy S. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int* 2018;29:1303-12.
107. Zhou C, Fang L, Chen Y et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29:1243-51.
108. He B, Lyu Q, Yin L et al. Depression and osteoporosis: a Mendelian randomization study. *Calcif Tissue Int* 2021;109:675-84.
109. Heidari ME, Irvani SSN, Dalvand P et al. Prevalence of depression in older people with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Int J Orthop Trauma Nurs* 2021;40:100813.
110. Schweiger JU, Schweiger U, Huppe M et al. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav* 2016;6:e00489.
111. Silverman SL, Shen W, Minshall ME et al. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol* 2007;34:140-4.
112. Prigge R, Wild SH, Jackson CA. Depression, diabetes, comorbid depression and diabetes and risk of all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2022;65:1450-60.
113. Machado MO, Veronese N, Sanches M et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med* 2018;16:112.
114. Hockey M, Rocks T, Ruusunen A et al. Psychological distress as a risk factor for all-cause, chronic disease- and suicide-specific mortality: a prospective analysis using data from the National Health Interview Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:541-52.
115. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019;394:1827-35.
116. Plana-Ripoll O, Musliner KL, Dalsgaard S et al. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study. *World Psychiatry* 2020;19:339-49.
117. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
118. ten Have M, Tuithof M, van Dorsselaer S et al. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2023;22:275-85.
119. Penninx BW. Psychiatric symptoms and cognitive impairment in "Long COVID": the relevance of immunopsychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:357-8.
120. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-46.
121. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:2406-15.
122. Clift AK, Ranger TA, Patone M et al. Neuropsychiatric ramifications of severe COVID-19 and other severe acute respiratory infections. *JAMA Psychiatry* 2022;79:690-8.
123. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Anxiety and depression in COVID19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
124. Penninx BW, Benros ME, Klein RS et al. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med* 2022;28:2027-37.
125. Glantz S, Gonzalez M. Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of non-communicable diseases. *Lancet* 2012;379:1269-71.

126. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction* 2011;106:1718-24.
127. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54: 1451-62.
128. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422.
129. Basnet S, Merikanto I, Lahti T et al. Associations of common chronic non-communicable diseases and medical conditions with sleep-related problems in a population-based health examination study. *Sleep Sci* 2016;9:249-54.
130. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009;18:148-58.
131. Fornaro M, Carvalho AF, De Prisco M et al. The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:289-303.
132. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med* 2005;118:330-41.
133. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
134. Schuch F, Vancampfort D, Firth J et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:139-50.
135. Baglioni C, Nanovska S, Regen W et al. Sleep and mental disorders: a meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016;142:969.
136. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
137. Li J, Wang H, Li M et al. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2020;115:1224-43.
138. 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.
139. Brière FN, Rohde P, Seeley JR et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry* 2014;55:526-33.
140. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011;26:1175-82.
141. Byrne P. Premature mortality of people with severe mental illness: a renewed focus for a new era. *Ir J Psychol Med* 2023;40:74-83.
142. Højlund M, Andersen K, Ernst MT et al. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry* 2022;21:444-51.
143. Sahle BW, Reavley NJ, Li W et al. The association between adverse childhood experiences and common mental disorders and suicidality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022; 31:1489-99.
144. Lovis-Schmidt A, Schilling J, Pudschun C et al. Adverse childhood experiences and physical diseases in adulthood: a summary of meta-analyses. *Traumatology* 2022; doi: 10.1037/trm0000412.
145. Nelson J, Klumparendt A, Doebler P et al. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:96-104.
146. Hammen C. Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:1-28.
147. Cotter J, Drake RJ, Yung AR. Adulthood revictimization: looking beyond childhood trauma. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:368.
148. Colman RA, Widom CS. Childhood abuse and neglect and adult intimate relationships: a prospective study. *Child Abuse Negl* 2004;28:1133-51.
149. Nelson EC, Heath AC, Madden PA et al. Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:139-45.
150. Monroe SM, Anderson SF, Harkness KL. Life stress and major depression: the mysteries of recurrences. *Psychol Rev* 2019;126:791-816.
151. Buckman JEJ, Saunders R, Arundell LL et al. Life events and treatment prognosis for depression: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;299:298-308.
152. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215-29.
153. Cohen S, Murphy MLM, Prather AA. Ten surprising facts about stressful life events and disease risk. *Annu Rev Psychol* 2019;70:577-97.
154. Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:20-36.
155. Watters ER, Aloe AM, Wojciak AS. Examining the associations between childhood trauma, resilience, and depression: a multivariate meta-analysis. *Trauma Violence Abuse* 2023;24:231-44.
156. Braithwaite EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M et al. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1162.
157. Morris AS, Hays-Grudo J. Protective and compensatory childhood experiences and their impact on adult mental health. *World Psychiatry* 2023;22:150-1.
158. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2010.
159. Marmot M. Social justice, epidemiology and health inequalities. *Eur J Epidemiol* 2017;32:537-46.
160. Patel V, Burns JK, Dhingra M et al. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry* 2018;17:76-89.
161. Suglia SF, Appleton AA, Bleil ME et al. Timing, duration, and differential susceptibility to early life adversities and cardiovascular disease risk across the lifespan: implications for future research. *Prev Med* 2021;153:106736.
162. Aldridge RW, Story A, Hwang SW et al. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:241-50.
163. Heise L, Greene ME, Opper N et al. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. *Lancet* 2019;393:2440-54.
164. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA et al. Understanding how discrimination can affect health. *Health Serv Res* 2019;54(Suppl.2):1374-88.
165. Young C, Hanson C, Craig JC et al. Psychosocial factors associated with the mental health of indigenous children living in high income countries: a systematic review. *Int J Equity Health* 2017;16:153.
166. Williams DR, Etkins OS. Racism and mental health. *World Psychiatry* 2021; 20:194-5.
167. Trent M, Dooley DG, Douge J et al. The impact of racism on child and adolescent health. *Pediatrics* 2019;144:e20191765.
168. Yoshikawa H, Aber JL, Beardslee WR. The effects of poverty on the mental, emotional, and behavioral health of children and youth: implications for prevention. *Am Psychol* 2012;67:272-84.
169. Landstedt E, Almquist YB. Intergenerational patterns of mental health problems: the role of childhood peer status position. *BMC Psychiatry* 2019;19:286.
170. Schmitt MT, Branscombe NR, Postmes T et al. The consequences of perceived discrimination for psychological well-being: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 2014;140:921-48.
171. Castellvi P, Miranda-Mendizabal A, Pares-Badell O et al. Exposure to violence, a risk for suicide in youths and young adults. A meta-analysis of longitudinal studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:195-211.
172. Elovainio M, Hakulinen C, Pulkki-Raback L et al. Contribution of risk factors to excess mortality in isolated and lonely individuals: an analysis of data from the UK Biobank cohort study. *Lancet Public Health* 2017;2:e260-6.
173. Cheng TL, Johnson SB, Goodman E. Breaking the intergenerational cycle of disadvantage: the three generation approach. *Pediatrics* 2016;137:e20152467.
174. Gartland D, Riggs E, Muyeen S et al. What factors are associated with resilient outcomes in children exposed to social adversity? A systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e024870.

175. Moylan S, Maes M, Wray N et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18:595-606.
176. Ruiz NAL, Del Ángel DS, Olgún HJ et al. Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2837-45.
177. Walker AJ, Kim Y, Price JB et al. Stress, inflammation, and cellular vulnerability during early stages of affective disorders: biomarker strategies and opportunities for prevention and intervention. *Front Psychiatry* 2014;5:34.
178. Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-50.
179. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016;200:235-42.
180. Berk M, Dean OM, Cotton SM et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:628-36.
181. Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:829-40.
182. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
183. Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47: 702-9.
184. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations. *Stroke* 2012;43:3161-7.
185. Hyde CL, Nagle MW, Tian C et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031-6.
186. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197-206.
187. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.
188. Nikpay M, Goel A, Won HH et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:1121-30.
189. Hagenaars SP, Coleman JR, Choi SW et al. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020;183:309-30.
190. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
191. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap8757.
192. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1007.
193. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B et al. Atypical depression and non-atypical depression: is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 2018;233:45-67.
194. Juruena MF, Gadelrab R, Cleare AJ et al. Epigenetics: a missing link between early life stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;109:110231.
195. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73:114-26.
196. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2022;136:105625.
197. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V et al. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;41:46-62.
198. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 2018;21:403-16.
199. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:617-26.
200. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol Psychiatry* 2020;25:1130-40.
201. Vian J, Pereira C, Chavarria V et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med* 2017;15:144.
202. Heck AL, Handa RJ. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:45-58.
203. Berk M, Williams LJ, Jacka FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
204. Felger JC, Miller AH. Identifying immunophenotypes of inflammation in depression: dismantling the monolith. *Biol Psychiatry* 2020;88:136-8.
205. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958-70.
206. Kohler CA, Freitas TH, Maes M et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
207. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018;23:48-58.
208. Teixeira AL, Martins LB, Berk M et al. Severe psychiatric disorders and general medical comorbidities: inflammation-related mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Sci* 2022;136:1257-80.
209. Miller AH. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2020;19:108-9.
210. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:45-70.
211. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I et al. Statins: neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128:693-708.
212. Maes M, Carvalho AF. The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in depression and bipolar disorder. *Mol Neurobiol* 2018;55:8885-903.
213. Tylee DS, Lee YK, Wendt FR et al. An atlas of genetic correlations and genetically informed associations linking psychiatric and immune-related phenotypes. *JAMA Psychiatry* 2022;79:667-76.
214. Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun* 2018;69: 28-34.
215. Slyepchenko A, Maes M, Köhler CA et al. T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:83-100.
216. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G et al. The role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Front Psychiatry* 2021;12:977.
217. Kim J-A, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008;102:401-14.
218. Stamerra CA, Di Giosia P, Giorgini P et al. Mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease: pathophysiology and emerging therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:9530007.
219. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787-95.
220. Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the pivotal role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases and senescence. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:905072.
221. Karabatsiakis A, Böck C, Salinas-Manrique J et al. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive subsymptoms and severity of major depression. *Transl Psychiatry* 2014;4:e397.
222. Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:610-8.
223. Rezin GT, Cardoso MR, Gonçalves CL et al. Inhibition of mitochondrial respiratory chain in brain of rats subjected to an experimental model of depression. *Neurochem Int* 2008;53:395-400.
224. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:899-905.
225. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8416763.



226. Mandal PK, Gaur S, Roy RG et al. Schizophrenia, bipolar and major depressive disorders: overview of clinical features, neurotransmitter alterations, pharmacological interventions, and impact of oxidative stress in the disease process. *ACS Chem Neurosci* 2022;13:2784-802.
227. Zullo A, Guida R, Sciarrillo R et al. Redox homeostasis in cardiovascular disease: the role of mitochondrial sirtuins. *Front Endocrinol* 2022;13:858330.
228. Scaini G, Mason BL, Diaz AP et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: does inflammation play a role? *Mol Psychiatry* 2022;27:1095-102.
229. Diao RY, Gustafsson ÅB. Mitochondrial quality surveillance: mitophagy in cardiovascular health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322:C21830.
230. Fivenson EM, Lautrup S, Sun N et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging. *Neurochem Int* 2017;109:202-9.
231. Li A, Gao M, Liu B et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis* 2022;13:444.
232. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2022;27:1920-35.
233. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019;99:1877-2013.
234. Blachier F, Mariotti F, Huneau J-F et al. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids* 2007;33:547-62.
235. Sun L, Ma L, Ma Y et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* 2018; 9:397-403.
236. Morris G, Fernandes BS, Puri BK et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52: 924-48.
237. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:392.
238. Stevens BR, Goel R, Seungbum K et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018;67:1555-7.
239. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;317:H923-38.
240. Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health – pathophysiology and therapeutic strategies. *Gastroenterology* 2021;160:573-99.
241. Contaldo M, Itró A, Lajolo C et al. Overview on osteoporosis, periodontitis and oral dysbiosis: the emerging role of oral microbiota. *Appl Sci* 2020;10: 6000.
242. Jungbauer G, Stahl A, Zhu X et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontol* 2000 2022;89:59-82.
243. Rabot S, Membrez M, Bruneau A et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010;24:4948-59.
244. Cho I, Yamanishi S, Cox L et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-6.
245. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241-4.
246. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
247. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129:4050-7.
248. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut* 2019;68:1624.
249. Padmanabhan JL, Cooke D, Jouts J et al. A human depression circuit derived from focal brain lesions. *Biol Psychiatry* 2019;86:749-58.
250. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806-12.
251. Schmaal L, Hibar D, Sämann PG et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2017;22:900-9.
252. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015;72:603-11.
253. Duric V, Clayton S, Leong ML et al. Comorbidity factors and brain mechanisms linking chronic stress and systemic illness. *Neural Plast* 2016;2016: 5460732.
254. Berntson GG, Khalsa SS. Neural circuits of interoception. *Trends Neurosci* 2021;44:17-28.
255. Politynska B, Pokorska O, Wojtukiewicz AM et al. Is depression the missing link between inflammatory mediators and cancer? *Pharmacol Ther* 2022;240: 108293.
256. Fraile-Martinez O, Alvarez-Mon MA, Garcia-Montero C et al. Understanding the basis of major depressive disorder in oncological patients: biological links, clinical management, challenges, and lifestyle medicine. *Front Oncol* 2022;12:956923.
257. Sen ZD, Danyeli LV, Woelfer M et al. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun* 2021;93:335-52.
258. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:609-25.
259. Felger JC. The role of dopamine in inflammation-associated depression: mechanisms and therapeutic implications. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:199-219.
260. Khanh DV, Choi Y-H, Moh SH et al. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: relationship between energy balance and reward system. *Front Psychol* 2014;5:846.
261. Ng TH, Alloy LB, Smith DV. Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Transl Psychiatry* 2019;9:293.
262. Syan SK, McIntyre-Wood C, Minuzzi L et al. Dysregulated resting state functional connectivity and obesity: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:270-92.
263. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019;39:31-59.
264. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-66.
265. Iseger TA, van Bueren NE, Kenemans JL et al. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain Stimul* 2020;13:1-9.
266. Weerasinghe-Mudiyanselage PD, Ang MJ, Kang S et al. Structural plasticity of the hippocampus in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:3349.
267. Morris G, Berk M, Puri BK. A comparison of neuroimaging abnormalities in multiple sclerosis, major depression and chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis): is there a common cause? *Mol Neurobiol* 2018;55:3592-609.
268. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015;20:561-71.
269. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB et al. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Am J Psychiatry* 2020;177:422-34.
270. Sha Z, Xia M, Lin Q et al. Meta-connectomic analysis reveals commonly disrupted functional architectures in network modules and connectors across brain disorders. *Cereb Cortex* 2018;28:4179-94.
271. Crossley NA, Mechelli A, Scott J et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 2014;137:2382-95.
272. Lloyd-Williams M. Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 2000;76:555-8.
273. Katon WJ, Simon G, Russo J et al. Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Med Care* 2004;42:1222-9.
274. Jones S, Howard L, Thornicroft G. 'Diagnostic overshadowing': worse physical health care for people with mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:169-71.
275. Kampling H, Baumeister H, Bengel J et al. Prevention of depression in adults with long-term physical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3: CD011246.

276. Cuijpers P, Pineda BS, Quero S et al. Psychological interventions to prevent the onset of depressive disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2021;83:101955.
277. Zahid J, Grummedal O, Madsen M et al. Prevention of depression in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2020;120:113-23.
278. Pols A, Adriannse M, van Tulder M et al. Two-year effectiveness of a stepped-care depression prevention intervention and predictors of incident depression in primary care patients with diabetes type 2 and/or coronary heart disease and subthreshold depression: data from the Step-Dep cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:eo20412.
279. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:12-26.
280. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2017;23:425-34.
281. Tully PJ, Ang SY, Lee EJ et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12:CD008012.
282. Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34:65-75.
283. Rayner L, Price A, Evans A et al. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD007503.
284. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:914-23.
285. Taylor D, Meader N, Bird V et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry* 2011;198:179-88.
286. Ostuzzi G, Benda L, Costa E et al. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2015;41:714-24.
287. 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.
288. Zhou W, Zhang Y, Meng H et al. Efficacy and safety of newer-generation antidepressants for patients with myocardial infarction and depression: a meta-analysis. *Chin J Evid Based Med* 2018;18:715-20.
289. Mills KA, Greene MC, Dezube R et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:642-51.
290. Su D, Zhang Y, Wang A et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors on promoting motor recovery after stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Neurother* 2021;21:1179-89.
291. Feng R, Wang P, Gao C et al. Effect of sertraline in the treatment and prevention of poststroke depression: a meta-analysis. *Medicine* 2018;97:e13453.
292. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2021;11:e01981.
293. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4: CD011006.
294. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH et al. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD008525.
295. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD010682.
296. Palmer SC, Natale P, Ruospo M et al. Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD004541.
297. Mikocka-Walus A, Prady SL, Pollok J et al. Adjuvant therapy with antidepressants for the management of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012680.
298. Pollok J, Van Agteren JEM, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12: CD012346.
299. Zhuang J, Wang X, Xu L et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008575.
300. Beedham W, Belli A, Ingaralingam S et al. The management of depression following traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis. *Brain Inj* 2020;34:1287-304.
301. Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z et al. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2021;58:759-69.
302. Miguel C, Karyotaki E, Ciharova M et al. Psychotherapy for comorbid depression and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:2503-13.
303. Mehta S, Peynenburg VA, Hadjistavropoulos HD. Internet-delivered cognitive behaviour therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med* 2019;42:169-87.
304. Cojocaru C, Popa C, Suci N et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for treating major depressive disorder comorbid with chronic disease. *Acta Mariseiensis Seria Medica* 2021;67:12-5.
305. Chen J, Chen X, Sun Y et al. The physiological and psychological effects of cognitive behavior therapy on patients with inflammatory bowel disease before COVID-19: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2021;21:469.
306. Long J, Briggs M, Astin F. Overview of systematic reviews of mindfulness meditation-based interventions for people with long-term conditions. *Adv Mind Body Med* 2017;31:26-36.
307. Piet J, Würtzen H, Zachariae R. The effect of mindfulness-based therapy on symptoms of anxiety and depression in adult cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:1007-20.
308. Cillessen L, Johannsen M, Speckens AEM et al. Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology* 2019;28:2257-69.
309. Kilic A, Hudson J, McCracken LM et al. A systematic review of the effectiveness of self-compassion-related interventions for individuals with chronic physical health conditions. *Behav Ther* 2021;52:607-25.
310. Austin J, Drossaert C, Schroevers M et al. Compassion-based interventions for people with long-term physical conditions: a mixed methods systematic review. *Psychol Health* 2020;36:16-42.
311. Frost R, Bauernfreund Y, Walters K. Non-pharmacological interventions for depression/anxiety in older adults with physical comorbidities affecting functioning: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2019; 31:1121-36.
312. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1276-86.
313. Racaru S, Sturt J, Celik A. The effects of psychological interventions on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Manag Nurs* 2021;22:302-11.
314. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e018686.
315. Thombs B, de Jonge P, Coyne J et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care. *JAMA* 2008;300:2161-71.
316. Berkman L, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
317. Freedland K, Carney R, Rich M et al. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients. *JAMA Intern Med* 2015;175:1773-82.
318. Biondi-Zoccai G, Mazza M, Roeber L et al. Evidence-based psychotherapy in ischemic heart disease: umbrella review and updated meta-analysis. In: Roncella A, Pristipino C (eds). *Psychotherapy for ischemic heart disease*. Cham: Springer, 2016:131-58.
319. Van Luenen S, Garnefski N, Spinhoven P et al. The benefits of psychosocial interventions for mental health in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav* 2018;22:9-42.
320. Sijercic I, Ennis N, Monson CM. A systematic review of cognitive and behavioral treatments for individuals with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2020; 31:631-8.
321. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102904.

322. Ratajska A, Zurawski J, Healy B et al. Computerized cognitive behavioral therapy for treating depression in multiple sclerosis: a narrative review of current findings and future directions. *Int J MS Care* 2019;21:113-23.
323. Coventry PA, Gellatly JL. Improving outcomes for COPD patients with mild-to-moderate anxiety and depression: a systematic review of cognitive behavioural therapy. *Br J Health Psychol* 2008;13:381-400.
324. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD – a review. *Respir Med* 2011;105:1422-33.
325. Zhang X, Yin C, Tian W et al. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Respir J* 2020;14:891-900.
326. Nadort E, Schouten RW, Witte SHS et al. Treatment of current depressive symptoms in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;67:26-34.
327. Cukor D, Ver Halen N, Asher D et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:196-206.
328. Ahmad Othman A, Wan Jaafar WM, Zainuddin ZN et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy on depression among haemodialysis patients: a systematic review of literature. *Cogent Psychol* 2020;7:1.
329. Terpstra J, van der Vaart R, Ding J et al. Guided internet-based cognitive behavioral therapy for patients with rheumatic conditions: a systematic review. *Internet Interv* 2021;26:100444.
330. Treanor CJ, Kouvonon A, Lallukka T et al. Acceptability of computerized cognitive behavioral therapy for adults: umbrella review. *JMIR Ment Health* 2021;8:e23091.
331. Alberts N, Hadjistavropoulos HD, Titov N et al. Patient and provider perceptions of internet-delivered cognitive behavior therapy for recent cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018;26:597-603.
332. Croatto G, Vancampfort D, Miola A et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: an umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. *Mol Psychiatry* 2023;28:369-90.
333. Chen HM, Yang YH, Chen KJ et al. Antidepressants reduced risk of mortality in patients with diabetes mellitus: a population-based cohort study in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:4619-25.
334. Chen AC, Huang KL, Chen HM et al. Antidepressants and the risk of myocardial infarction among patients with diabetes: a population-based cohort study. *J Affect Disord* 2021;294:109-14.
335. Glozier N, Christensen J, Naismith S et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e59139.
336. Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA et al. New drug candidates for depression – a nationwide population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:68-77.
337. Kohler O, Gasse C, Petersen L et al. The effect of concomitant treatment with SSRIs and statins: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2016;173:807-15.
338. Kohler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthoj C et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404-19.
339. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018;23:335-43.
340. Köhler-Forsberg O, Otte C, Gold SM et al. Statins in the treatment of depression: hype or hope? *Pharmacol Ther* 2020;215:107625.
341. Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. *World Psychiatry* 2021;20:298-9.
342. Qato DM, Ozenberger K, Olfson M. Prevalence of prescription medications with depression as a potential adverse effect among adults in the United States. *JAMA* 2018;319:2289-98.
343. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-38.
344. Kovacs D, Kovacs P, Eszlari N et al. Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. *Curr Opin Pharmacol* 2016;29:97-103.
345. DellaGioia N, Hannestad J. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:130-43.
346. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363-70.
347. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:434-42.
348. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75: e441-9.
349. Williams LJ, Berk M, Hodge JM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2018;103:125-30.
350. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of 387 acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:795-803.
351. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD et al. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2704-15.
352. Klatte R, Strauss B, Fluckiger C et al. Defining and assessing adverse events and harmful effects in psychotherapy study protocols: a systematic review. *Psychotherapy* 2023;60:130-48.
353. Wong S, Chan J, Zhang D et al. The safety of mindfulness-based interventions: a systematic review of randomized controlled trials. *Mindfulness* 2018; 9:1344-57.
354. Berk M, Parker G. The elephant on the couch: side-effects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:787-94.
355. De Giorgi R, Rizzo Pesci N, Quinton A et al. Statins in depression: an evidence-based overview of mechanisms and clinical studies. *Front Psychiatry* 2021; 12:702617.
356. Otte C, Chae WR, Nowacki J et al. Simvastatin add-on to escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression (SIMCODE): study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e040119.
357. El Massry M, Alaeddine LM, Ali L et al. Metformin: a growing journey from glycemic control to the treatment of Alzheimer's disease and depression. *Curr Med Chem* 2021;28:2328-45.
358. Domschke K. Prevention in psychiatry: a role for epigenetics? *World Psychiatry* 2021;20:227-8.
359. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:7-117.
360. Marx W, Manger SH, Blencowe M et al. Clinical guidelines for the use of lifestyle-based mental health care in major depressive disorder: World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) and Australasian Society of Lifestyle Medicine (ASLM) taskforce. *World J Biol Psychiatry* 2023; 24:333-86.
361. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
362. Shah A, Hussain-Shamsy N, Strudwick G et al. Digital health interventions for depression and anxiety among people with chronic conditions: scoping review. *J Med Internet Res* 2022;24:e38030.
363. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
364. Wang Y, Hu M, Zhu D et al. Effectiveness of collaborative care for depression and HbA1c in patients with depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Integr Care* 2022;22:12.
365. Ali MK, Chwastiak L, Poongothai S et al. Effect of a collaborative care model on depressive symptoms and glycated hemoglobin, blood pressure, and serum cholesterol among patients with depression and diabetes in India: the INDEPENDENT randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:651-62.
366. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009128.
367. Li M, Kennedy EB, Byrne N et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psychooncology* 2017;26:573-87.
368. Panagiotti M, Bower P, Kontopantelis E et al. Association between chronic physical conditions and the effectiveness of collaborative care



- for depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:978-89.
369. Castelijns H, Eijlsbroek V, Cees AT et al. Illness burden and physical outcomes associated with collaborative care in patients with comorbid depressive disorder in chronic medical conditions: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;50:1-14.
370. Tuudah E, Foye U, Donetto S et al. Non-pharmacological integrated interventions for adults targeting type 2 diabetes and mental health comorbidity: a mixed-methods systematic review. *Int J Integr Care* 2022;22:27.
371. Maisto M, Diana B, Di Tella S et al. Digital interventions for psychological comorbidities in chronic diseases – a systematic review. *J Pers Med* 2021;11:30.
372. White V, Linardon J, Stone J et al. Online psychological interventions to reduce symptoms of depression, anxiety, and general distress in those with chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2022;52:548-73.
373. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318-35

DOI: 10.1002/wps.21110

# Социальная помощь лицам с психическими заболеваниями: проблемы, возникшие в 2020-х годах, и соответствующие рекомендации

Sartorius N. Community care for people with mental illness: challenges emerging in the 2020s and consequent recommendations. *World Psychiatry*. 2023;22(3):388-389. doi:10.1002/wps.21112

Последние годы XX и начало XXI века, совпавшие с деинституционализацией и переходом к решению проблем психического здоровья за пределами больниц, характеризовались несколькими социально-экономическими тенденциями, которые имеют большое значение для стратегий оказания психиатрической помощи на уровне общества<sup>1,2</sup>.

Безудержная урбанизация – одна из таких тенденций. Все прогнозы сходятся в том, что к 2050 г. по меньшей мере 60% населения земного шара будет жить в городах. Урбанизация имеет много положительных последствий, но она также влияет на взаимопонимание в обществе. Растущая плотность населения в сочетании с отсутствием межличностных связей и отношений между соседями снижает их терпимость к поведению, которое ранее не рассматривалось как вызывающее беспокойство.

Другой тенденцией, имеющей отношение к общественной психиатрии, является коммерциализация, то есть тенденция измерять все в финансовых терминах издержек и прибыли. Превращение здравоохранения из этического обязательства общества в экономическую возможность привело к увеличению числа частных медицинских учреждений и расширению других сфер услуг. Кроме того, это приводит к пренебрежению помощью бедным и безработным. Частные медицинские учреждения привлекают лучших специалистов, предлагая высокие зарплаты, что оставляет государственным службам здравоохранения меньше шансов нанять высококвалифицированных сотрудников. Эти процессы также затрудняют организацию медицинской помощи в обществе.

Массовое распространение социальных сетей также способствует устареванию концепции территориально определяемых сообществ. В то же время малообеспеченные граждане, пожилые лица и другие люди, которые не пользуются социальными сетями, становятся еще более изолированными в сравнении с активными пользователями, хотя они живут в том же населенном пункте или рядом с теми, у кого есть доступ к интернет-ресурсам и навыки их использования.

Еще больше беспокойства вызывают процессы, происходящие в странах с низким и средним уровнем доходов. Во многих странах состоятельные люди запираются в отдельных домах, нередко – отгородившись от внешнего мира заборами с колючей проволокой. Жизнь других людей мало их интересует, и тот факт, что они живут в одном географическом районе, редко вызывает желание им помочь. Представители среднего класса и бедные слои населения чаще живут в многоквартирных домах, при этом редко контактируют между собой и не стремятся к взаимопомощи. Бедняки в фавелах и трущобах взаимодействуют более тесно и часто помогают друг другу, потому что в таких условиях взаимопомощь – вещь скорее необходимая, чем просто желательная.

Распад сообществ, то есть групп людей, которые хорошо знают и поддерживают друг друга, привело к переходу от *низовой социальной поддержки к социальным услугам*, то есть помощь осуществляется преимущественно сотрудниками больницы или другого стационарного учреждения, а не в сотрудничестве с людьми, окружающими пациента в

привычных для него условиях. «Сообществом» для такого пациента являются, в сущности, только члены его семьи, изредка – друзья.

Большинство людей с более тяжелыми формами психических заболеваний (если только они не богаты и не пользуются услугами частных учреждений) остаются в той же обстановке, где они жили до начала заболевания. Обычно о них заботятся члены семьи, для которых уход за пациентом может стать огромным бременем; их детям труднее получить образование и добиться приемлемого качества жизни. Таким образом, назрела необходимость пересмотреть принципы оказания медицинской помощи, определенные в последние годы XX века<sup>3</sup>, и разработать тактику, которая действительно помогла бы людям, страдающим психическими заболеваниями, их семьям и другим людям, оказывающим помощь.

По моему мнению, следующие меры – частично рекомендованные органами здравоохранения и экспертами, а также членами семей и другими людьми, осуществляющими уход, – должны быть приняты без промедления:

Практикующий психиатр в сотрудничестве с членами семьи (и другими лицами, осуществляющими уход), социальными работниками и лицом, страдающим психическим заболеванием, должен определить: а) каковы основные потребности человека, перенесшего обострение психического заболевания и собирающегося выписаться из лечебного учреждения, и б) какой минимум ресурсов должен иметься у семьи или другого лица, обеспечивающего уход, если пациент, страдающий от психического заболевания или его последствий, получает уход на дому.

Семье или другому лицу, осуществляющему уход, должна предоставляться финансовая и иная поддержка (например, регулярные посещения медсестры), которая необходима для эффективной организации непрерывного процесса лечения и ухода на дому.

Социальные работники или патронажные сестры должны нести ответственность за определенное число семей (которое будет зависеть от географии и возможности передвижения) и регулярно их посещать. Во время посещения они должны оказывать помощь в выполнении задач, превосходящих возможности лиц, обеспечивающих уход, а также осуществлять контроль и оказывать поддержку лицам, страдающим психическими заболеваниями.

Персонал бригад, которые будут оказывать амбулаторную помощь лицам, перенесшим обострение или длительно страдающим психическим заболеванием, должен пройти обучение, ориентированное на работу с психически больными людьми на дому. Такая подготовка должна проводиться под руководством врачей-психиатров и других лиц, осуществляющих уход, при участии самих пациентов с психическими заболеваниями.

Учреждение, которое координирует психиатрическую помощь, должно установить связи с другими социальными службами на местах, и сотрудников этих служб следует приглашать к участию в подготовке.

Кроме того, соответствующую подготовку должны пройти волонтеры, готовые помогать людям, страдающим психическими расстройствами или страдавшим ими в про-

шлом. За эту работу им следует предлагать денежное вознаграждение.

Психиатры, которые будут участвовать в системе охраны психического здоровья, должны, в дополнение к подготовке в области клинической психиатрии, также пройти стажировку в учреждении, которое организует уход в соответствующем географическом районе, и в службах, созданных за пределами этого учреждения. Этот опыт позволит им принять взвешенное решение, хотят ли они работать в данной сфере.

Команда, предоставляющая услуги в конкретном географическом регионе, должна тщательно отслеживать признаки эмоционального выгорания персонала и предусмотреть меры для его снижения.

Вполне возможно, что у некоторых лиц, выписанных из учреждения, оказывающего психиатрическую помощь, повторится обострение болезни. Лечение этого нового приступа болезни должно проводиться в том же учреждении, которое оказывало медицинскую помощь изначально, принимая во внимание данные при выписке рекомендации.

Ожидается, что в период стационарного лечения и впоследствии будут соблюдаться права человека, проходившего терапию, и лиц, осуществляющих уход за ним.

Высказанные предложения могут потребовать существенной реорганизации служб и инвестиций в подготовку персонала, который будет оказывать помощь лицам, стра-

дающим психическими заболеваниями, и лицам, осуществляющим за ними уход. Также очевидно, что предоставление таких услуг потребует финансовых ресурсов, которыми большинство стран мира на данный момент не располагает. Вероятно, будет высказываться мнение, что проведение этих реформ в настоящее время просто невозможно; если это так, необходимо понимать, что организационные распоряжения без предоставления дополнительных ресурсов вряд ли приведут к разрешению текущего кризиса социальной поддержки людей с психическими заболеваниями, их семей и других лиц, осуществляющих уход.

### Norman Sartorius

Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

Перевод: Лукьянова Алена Владиславовна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

### Библиография

1. Sartorius N. In: Lemoine P, Cyrulnik B (eds). Pour une nouvelle psychiatrie. Paris: Odile Jacob, 2023:79-99.
2. Sartorius N. Lancet Psychiatry 2014;1:1701.
3. Thornicroft G, Deb T, Henderson C. World Psychiatry 2016;15:276-86.

DOI:10.1002/wps.21112

## Семейное психообразование на ранних стадиях расстройств аффективного и психотического спектра

Miklowitz DJ. Family psychoeducation in the early stages of mood and psychotic disorders. *World Psychiatry*. 2023;22(3):389-390. doi:10.1002/wps.21113

Семейное психообразование и обучение навыкам в сочетании с фармакотерапией являются ключевыми стратегиями профилактики, отсрочки или минимизации тяжести эпизодов заболевания при большинстве психических расстройств<sup>1-3</sup>. Высокий уровень выраженности эмоций – на что указывают критические комментарии, враждебность и/или чрезмерная эмоциональная вовлеченность со стороны лиц, осуществляющих уход, – ассоциированы с высокой частотой рецидивов у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и тяжелыми депрессивными расстройствами. Эти семейные установки могут становиться более выраженными и закрепляться по мере прогрессирования расстройств<sup>4</sup>.

На ранних стадиях развития болезни существует «окно возможностей» для профилактики или смягчения последствий нетрудоспособности у молодых людей. В течение этого периода пациенты и их родители обычно наиболее открыты для совместного подхода к психообразованию, при котором они исследуют свое мышление и поведение по отношению друг к другу. Однако семейные психообразовательные подходы так и не удалось повсеместно внедрить. Соответствующим методикам обучены лишь немногие из практикующих врачей. Если психообразование вообще предлагается, оно обычно проводится в форме неструктурированных групп поддержки или формальных мероприятий. Кроме того, группы поддержки имеют ограниченный охват: по результатам опроса 2395 пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, Depression and Bipolar Support Alliance, проведенного в 2017 году базирующейся в США организацией групп поддержки, 87% людей с биполярным расстройством принимали лекарства, но только 10% посещали группы<sup>5</sup>.

Когда у подростков или молодых людей впервые возникают симптомы расстройства аффективного или психотического спектра, и они, и их родственники часто оказываются в замешательстве и не понимают, что происходит. У родителей возникают вопросы о диагнозе, изменении симптомов с течением времени и о том, какие методы лечения наиболее эффективны. К сожалению, многие клиницисты отвечают на эти вопросы заученным текстом вместо того, чтобы действительно помочь пациенту и его семье пережить факт выявления заболевания и связанных с ним проблем.

Какие психообразовательные стратегии помогают вовлечь семьи и пациентов на ранних стадиях развития заболевания? Рассмотрим случай 18-летнего мужчины по имени Зак, у которого случился острый маниакальный эпизод, потребовавший госпитализации. Отец Зака смог описать продромальные симптомы до его поступления (например, быстрая речь, раздражительность), но считает, что у его сына шизофрения. Его мать думает, что у него депрессия. Зак уверен, что с ним все в порядке. Специалист по семейному психообразованию начнет с описания фактического материала: ключевых симптомов мании и того, чем они отличаются от симптомов психотического эпизода или нормального подросткового поведения. Клиницист персонализирует эту информацию, поощряя Зака самостоятельно описывать развитие его симптомов, а родителей – делиться своими наблюдениями. Пациенту предлагают выступить «специалистом по собственному заболеванию», потому что «только он сам может рассказать нам, что он пережил и что помогло бы ему восстановиться». Это в каком-то смысле повышает авторитет пациента в глазах родственников и помогает молодым людям справляться с возникающими в



силу благих побуждений, но часто навязчивыми или критическими замечаниями родственников.

В дальнейшем клиницист поощряет родителей и близких в изучении практических нюансов, связанных с диагнозом Зака: каковы, например, могут быть ранние признаки последующих маниакальных или депрессивных эпизодов? Бумажный или онлайн-дневник настроения<sup>6</sup>, который Зак ежедневно заполняет вместе с родителями, позволит семье больше узнать об особенностях колебаний его настроения. Также можно будет скорректировать убеждения родителей о причинах этих колебаний (например, «У него биологически обусловленное расстройство настроения» вместо «Он ленивый»). Клиницист мягко оспарит полезность определенных убеждений родителей, особенно тех, которые делают их более жесткими или приводят к нереалистично высоким ожиданиям относительно уровня функционирования пациента.

Аналогичным образом, семьям нужна помощь в оценке преимуществ и недостатков разных вариантов лечения. Например, пациентам и их родителям бывает трудно понять, какая интенсивность (например, еженедельная индивидуальная терапия или дневной стационар) или тип медицинского вмешательства (например, фармакотерапия, психотерапия или группы поддержки) подойдут в их случае. Бывают случаи, когда родители убеждены, что их ребенку принципиально не нужны лекарства, а если они признают необходимость фармакотерапии, то могут не согласиться с назначенной группой лекарств и дозировками. Также им может потребоваться помощь в отстаивании интересов ребенка в рамках школьной системы. Братья и сестры пациента тоже могут не понимать, как помочь пациенту, или как минимум не спровоцировать своими действиями ухудшение.

Совсем другие вопросы возникают в этот период у самих юных пациентов. Их интересует, как болезнь повлияет на учебу и отношения со сверстниками, а иногда даже задаются вопросом, не изменит ли болезнь их личность. Когда родители чрезмерно реагируют на незначительные симптомы или настаивают на регламентированном образе жизни, это также может вызывать у пациентов раздражение и гнев, поскольку проблемы, связанные с заболеванием, здесь переплетаются с борьбой молодых людей за автономию. Психиатрическое лечение в такой ситуации может представляться последним бастионом родительского контроля, и психиатр рассматривается как пособник родителей.

Ключевым компонентом психообразования является план профилактики рецидивов. Пациент и родители составляют список ранних предвестников эпизодов и значимых в прошлом стрессоров – серьезных или незначительных, – которые, по-видимому, спровоцировали эти эпизоды (например, начало нового учебного года). Затем клиницисты обучают семью составлять список потенциальных стратегий совладания (например, пытаться регулировать время сна и бодрствования) и потенциальных препятствий для их реализации (например, отказ от ночных вечеринок). Со временем план модифицируется по мере сбора данных о нарастающих симптомах, выявления факторов стресса и эффективных стратегий преодоления.

На более поздних этапах психообразования клиницисты пытаются скорректировать выраженность транслируемых эмоций, поощряя семью к эффективному общению и совместному решению проблем. Например, врачи могут предложить членам семьи ролевые игры, где практикуются навыки активного слушания, обращения к родственникам с просьбой изменить поведение, совмещения положительной и отрицательной обратной связи. Чтобы снизить критический настрой в детско-родительских отношениях (напри-

мер, когда родители говорят «меня возмущает, что ты слишком много работаешь»), клиницисты могут предпринять несколько шагов: а) переосмыслить критику как исходящую из позитивных намерений (например, «Я беспокоюсь, что ты снова заболеешь, если не будешь высыпаться»); б) указать на то, что такой настрой отталкивает ребенка; и в) вместе с родителями смоделировать просьбу об изменении поведения более эффективно (например, «Если ты будешь соблюдать режим, мне будет спокойнее, и я буду очень тебе благодарен»). После этого члены семьи могут потренироваться в решении таких бытовых вопросов и совместно разработать практические советы, которые помогут бы пациенту соблюдать режим.

Истинной причиной внутрисемейного конфликта часто становится разочарование родителей, которые ожидают от пациента больших успехов. Важно, чтобы они выслушали мнение ребенка о том, на что он способен и чего физически не может сделать, пока симптомы расстройства сохраняются. Детей можно научить принимать решения, которые повысят их шансы на выздоровление (например, снизить учебную нагрузку; прекратить прием каннабиса или психостимуляторов). Выздоровление может быть сформулировано как цель, которая должна быть достигнута общими усилиями всех членов семьи, а не только стараниями пациента.

Рандомизированные клинические исследования показывают, что среди молодежи на ранних стадиях биполярного расстройства 1<sup>2</sup>-сеансный 4-месячный протокол семейной терапии (психообразование, коммуникативный тренинг и применение проблемно-ориентированного подхода) ассоциирован с более короткими депрессивными эпизодами, более длительными периодами хорошего самочувствия между эпизодами и меньшим количеством суицидальных мыслей и поведения, чем более краткосрочные протоколы<sup>1,7</sup>. Более широкая доступность психолого-педагогической помощи может во многом способствовать уменьшению долгосрочного личного, семейного и общественного бремени, налагаемого тяжелыми психическими расстройствами.

## David J. Miklowitz

Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, and Semel Institute for Neuroscience and Behavior, Los Angeles, CA, USA

Работа автора финансируется US National Institute of Mental Health, Attias Family Foundation, Max Gray Fund, Baszucki Brain Research Fund и Milken Institute. В данной статье представлено сугубо авторское мнение, которое может не отражать позицию финансирующих организаций.

Перевод: Лукьянова Алена Владиславовна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

## Библиография

1. Miklowitz DJ, Chung B. *Fam Process* 2016;55:483-99.
2. Camacho Gomez M, Castellvi P. *Schizophr Bull* 2020;46:98-109.
3. McFarlane WR. *Fam Process* 2016;55:460-82.
4. Hooley JM, Richters J. In: Cicchetti D, Toth SL (eds). *Emotion, cognition, and representation*. Rochester: University of Rochester Press, 1995:133-66.
5. Depressive and Bipolar Support Alliance. *Preferences for the treatment of bipolar disorder survey*. Chicago: DBSA Survey Center, 2017:1-4.
6. Valera S. Best mood tracker apps. [www.verywellmind.com](http://www.verywellmind.com).
7. Miklowitz DJ, Weintraub MJ, Walshaw PD et al. *Curr Neuropsychopharmacol* 2023; 21:1379-92.

DOI:10.1002/wps.21113

# Вывести психологические вмешательства на первый план в первичном звене здравоохранения

van Ommeren M, Lewis S, Van't Hof E, Carswell K. Putting psychological interventions first in primary health care. *World Psychiatry*. 2023;22(3):390-391. doi:10.1002/wps.21114

Модель распределения обязанностей, при которой специалисты в области психического здоровья обучают, контролируют и поддерживают неспециалистов в этой области, зарекомендовала себя как реализуемая, целесообразная и эффективная мера в расширении масштабов психиатрической помощи при депрессивных и тревожных расстройствах<sup>1</sup>. В данном обзоре мы рассматриваем препятствия, которые не позволяют в полной мере использовать психологические вмешательства в первичном звене здравоохранения. Также мы рассказываем о том, что предпринимает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), чтобы устранить эти препятствия.

Распределение обязанностей – ключевой аспект работы в первичном звене здравоохранения. Используя этот подход, можно помочь большему количеству людей, нуждающихся в лечении. Однако в этом процессе редко используются научно обоснованные методы психологического вмешательства. Результаты исследований показывают, что когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) как самостоятельный метод или в сочетании с антидепрессантами является первой линией терапии депрессивных и тревожных расстройств у взрослых<sup>2</sup>. Другие виды психотерапии, такие как межличностная терапия, проблемно-ориентированный подход и поведенческая активация, демонстрируют схожую эффективность<sup>3</sup>.

Принцип распределения обязанностей может быть реализован при многих из этих психологических вмешательств, которые можно соответствующим образом переработать и поручить часть задач обученным лицам, не являющимся специалистами в области психического здоровья. Алгоритмы данных вмешательств можно адаптировать, сделать более краткосрочными и менее трудозатратными по сравнению с традиционной психотерапией, не теряя при этом в эффективности<sup>1</sup>. Например, такие вмешательства можно проводить удаленно или в группах, а также предоставлять в виде руководств по самопомощи, веб-сайтов и приложений. Например, разработанная ВОЗ программа WHO's Problem Management Plus, состоящая из пяти еженедельных сессий, подходит для применения в различных условиях и при разных видах неблагоприятных ситуаций. Ее проводят как в группах, так и индивидуально<sup>4</sup>.

Несмотря на то что психологические вмешательства обладают большим потенциалом, нельзя сказать, что они широко применяются<sup>5</sup>. Однако расширение масштабов психологической помощи – вполне реальная перспектива. Например, в Ливане действует Национальная программа психического здоровья. Ее результаты показывают, что обучить людей самопомощи при депрессии реально даже в условиях многочисленных кризисных ситуаций в стране<sup>1,6</sup>.

Можно выделить следующие препятствия на пути внедрения психологических вмешательств в первичном звене:

*Отсутствие политической поддержки.* Несмотря на имеющиеся научные данные, во многих странах лица, находящиеся у власти и принимающие решения, по-прежнему не знают об эффективности психологических вмешательств. Поэтому они исключают такую помощь из пакетов основных услуг и программ социальной защиты в рамках всеобщего медицинского страхования.

*Сопротивление изменениям.* До сих пор некоторые психологи, в том числе и члены национальных психологиче-

ских ассоциаций, выступают против распределения ответственности за оказание психологической помощи и привлечения неспециалистов к работе в этой области. Однако реальность такова, что ни одно общество, каким бы благополучным оно ни было, никогда не будет располагать достаточным количеством специалистов в области психического здоровья. В психологических вмешательствах нуждается большое количество людей, но лишь малая их часть имеет к ним доступ.

*Отсутствие коммерческого интереса.* На рынке услуг психологические вмешательства продвигают мало, несмотря на их медицинские и экономические преимущества. Из-за этого медицинский персонал реже к ним прибегает, делая выбор в пользу назначения лекарств. Это может объясняться тем, что фармацевтические компании продвигают лекарственные препараты для лечения психических расстройств гораздо активнее<sup>6</sup>.

*Недостаток человеческих ресурсов.* Распределение обязанностей по проведению психологических вмешательств в первичном звене здравоохранения предполагает дополнительный набор персонала. Сами работники первичного звена, как правило, сталкиваются с большой нагрузкой и не имеют возможности проводить долгие терапевтические сессии самостоятельно.

*Недостаток финансовых ресурсов.* Финансирование штата медработников, преподавателей и супервизоров требует выделения существенно большего финансирования на охрану психического здоровья по сравнению с нынешним. Отсюда следует, что для реализации этого плана из бюджета системы здравоохранения, либо напрямую из государственного бюджета, должны быть выделены дополнительные средства.

*Отсутствие доступа к необходимым материалам.* Проверенных руководств по проведению психологических вмешательств для неспециалистов в свободном доступе сейчас крайне мало<sup>7</sup>.

*Отсутствие практических рекомендаций.* Помимо DIME manuals (руководств по разработке, внедрению, мониторингу и оценке)<sup>8</sup>, практически не существует международных рекомендаций по внедрению психологических вмешательств в первичную медицинскую помощь. Даже если специалисты намерены включить эти вмешательства в свою работу, они не всегда знают, как правильно их проводить и что для этого нужно.

ВОЗ занимается устранением этих препятствий, опираясь на работу дружественных организаций. Мы рекомендуем проводить психологические вмешательства с распределением обязанностей, руководствуясь следующими материалами: Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2030 (Комплексный план действий по охране психического здоровья 2013–2030), mhGAP (Глобальная программа действий по вопросам психического здоровья), сборник Universal Health Coverage (Всеобщий охват населения услугами здравоохранения) и World Mental Health Report (Доклад о всемирном психическом здоровье)<sup>1</sup>. Мы разрабатываем, тестируем и публикуем в открытом доступе информацию о психологических вмешательствах, которые удобно применять в рамках различных моделей оказания помощи. Кроме того, мы участвуем в создании методик обучения и супервизии, предназначенных для неспециали-

стов, в рамках нашей инициативы EQUIP (Обеспечение качества психологической поддержки)<sup>9</sup>.

В настоящее время мы завершаем работу над Psychological Interventions Implementation Manual (Руководством по внедрению психологических вмешательств), которое поможет специалистам непосредственно внедрить психологические вмешательства в свою работу. Это руководство предназначено для организаторов в сфере здравоохранения и других лиц, ответственных за планирование и реализацию медицинских услуг. Оно содержит практические рекомендации по подготовке и проведению психологических вмешательств в рамках существующих программ медицинской и социальной помощи, а также в сфере образования.

Новое руководство ВОЗ содержит рекомендации для специалистов в области организации здравоохранения о том, как: а) выбрать и адаптировать психологические вмешательства для конкретных условий; б) выбрать условия проведения и определить порядок оказания услуг в процессе взаимодействия с сопутствующими службами; в) сформировать команду сотрудников путем отбора, обучения, оценки и контроля специалистов; г) определить потенциальных пользователей услуг, оценить их потребности и обеспечить получение необходимой помощи; е) регулярно проводить мониторинг и оценку предоставляемых услуг для последующего анализа и улучшения их качества.

Данное руководство является последним дополнением к нашему набору инструментов по внедрению психологических вмешательств. После публикации оно будет проходить испытания на практике и дорабатываться.

Таким образом, специалисты по организации медицинской помощи могут получить свободный доступ ко всем ресурсам, необходимым для реализации психологических вмешательств: руководствам по их проведению, инструментам для повышения квалификации персонала и практическим рекомендациям по внедрению этой службы. Сле-

дующий важный шаг – начать использовать эти ресурсы. В конечном итоге эта работа поможет повысить качество и доступность научно обоснованной помощи в сфере психического здоровья на местах, чтобы миллионы людей с депрессией и тревогой получили эффективную помощь.

**Mark van Ommeren, Sian Lewis, Edith van't Hof, Kenneth Carswell**

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

В статье представлено мнение коллектива авторов, которое может не совпадать с позицией, решениями и политикой ВОЗ. Авторские права на эту публикацию принадлежат ВОЗ. Данная статья распространяется в открытом доступе согласно условиям Creative Commons Attribution IGO License.

Перевод: Васильева Эвлали Николаевна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

#### Библиография

1. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. World Psychiatry 2023;22:105-15.
3. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. World Psychiatry 2021;20:283-93.
4. Rahman A, Khan MN, Hamdani SU et al. Lancet 2019;393:1733-44.
5. Patel V. Lancet 2022;399:343-5.
6. Cuijpers P, Heim E, Abi Ramia J et al. PLoS Med 2022;19:e1004025.
7. Watts S, van Ommeren M, Cuijpers P. World Psychiatry 2020;19:251-2.
8. Applied Mental Health Research (AMHR) Group. The DIME Program Research Model: Design, Implementation, Monitoring and Evaluation. Baltimore: Johns Hopkins University, 2018.
9. World Health Organization. Innovations in scalable psychological interventions. Geneva: World Health Organization, 2023.

DOI:10.1002/wps.21114

## Проблемы повышения грамотности населения в области психического здоровья

**Henderson C. Challenges in improving mental health literacy at population level. World Psychiatry. 2023;22(3):392-393. doi:10.1002/wps.21115**

Выражение «грамотность в области психического здоровья» было впервые использовано в 1997 году в работе Jorm et al.<sup>1</sup> и означало «знания и убеждения о психических расстройствах, которые помогают их распознавать, лечить или предотвращать». По сравнению с современными концепциями оно отражало более широкую общественную цель. Нынешние взгляды больше направлены на борьбу со стигмой и дискриминацией психических расстройств. Сейчас борьба со стигмой – отдельный компонент<sup>2</sup> в повышении грамотности в области психического здоровья.

Один из таких подходов – это тренинги Mental Health First Aid (Первая помощь по охране психического здоровья). В основном они проводятся в Австралии, направлены на определенные профессиональные и социальные группы и посвящены конкретным расстройствам. Это важная веха в повышении осведомленности о психических расстройствах, однако охват – 1% населения Австралии<sup>3</sup> – слишком маленький в сравнении с социальными маркетинговыми кампаниями в области охраны психического здоровья во многих других странах и регионах.

Ранее социальный маркетинг сталкивался с финансовыми ограничениями – реклама в СМИ обходилась слишком

дорого. Из-за этого рекламные кампании по охране психического здоровья, как правило, были кратковременными и демонстрировали либо низкую эффективность, либо оказывались и вовсе неэффективными<sup>4</sup>. Благодаря социальным сетям соответствующие правозащитные организации достигают больших охватов и могут продвигать себя в более долгосрочной перспективе, затрачивая при этом меньше ресурсов. Реклама при этом перенаправляет людей на интернет-ресурсы, где можно найти дополнительную информацию. Еще одно преимущество таких рекламных кампаний – возможность охватить страны с низким и средним уровнем дохода.

Наиболее яркий пример того, как государство использовало рекламу для просвещения в области психического здоровья, – это программа Time to Change («Время перемен») <sup>5</sup>. Ее проводили в Великобритании с 2009 по 2021 год, и это хороший пример долгосрочного и эффективного проекта. Несмотря на то что эта кампания была направлена на борьбу со стигмой, она также повысила грамотность населения в области психического здоровья. В рамках программы участников обучали правильно себя вести по отношению к людям с психическими расстройствами. Маркетинговые



исследования показывают, что просто обращаться к населению с просьбой не стигматизировать и не дискриминировать психиатрических пациентов недостаточно; люди хотят знать, как именно нужно при этом себя вести.

Акцент на распознавании признаков распространенных психических расстройств и навыков грамотной поддержки совпадает с целями, заявленными в самом определении грамотности в области психического здоровья, помимо снижения стигмы. Тем не менее, Time to Change не стремилась осветить конкретные психические расстройства. Хотя в ее рамках рассказывалось о разных расстройствах, ее основной фокус был направлен на «проблемы психического здоровья» в целом.

В оценке результатов кампании основное внимание также уделялось вопросам стигматизации и дискриминации. Выяснилось, что при повышении грамотности населения в области психического здоровья возникает новая проблема: люди начинают узнавать во вполне нормальных состояниях признаки психических расстройств. Так, например, людей спрашивали, считают ли они психическими заболеваниями стресс и переживание горя<sup>5</sup>. За период с 2009 по 2019 год доля тех, кто считает стресс психическим заболеванием, увеличилась с 57,5 до 67,5%. Аналогичным образом, доля считающих психическим расстройством процесс переживания горя выросла с 49,3 до 57,9%. В связи с этим возникает вопрос, должны ли кампании по охране психического здоровья населения, направленные на борьбу со стигмой и повышение уровня грамотности в области психического здоровья, пытаться предотвратить медиализацию некоторых переживаний как непреднамеренное следствие психообразования.

Обратная сторона проблемы – неспособность распознать признаки и симптомы распространенных психических расстройств в силу их нормализации. Об этом свидетельствуют результаты оценки первой в Англии программы повышения осведомленности в области психического здоровья Every Mind Matters («Каждый разум важен»). Она была разработана организацией Public Health England («Общественное здоровье Англии») и запущена в октябре 2019 года. Целью программы было стимулировать взрослых англичан заботиться о своем психическом здоровье и тем самым снизить распространенность наиболее часто встречающихся психических расстройств с помощью маркетинговой кампании в социальных сетях, продвигающей цифровые ресурсы поддержки. В качестве таких цифровых ресурсов предлагался контент, сертифицированный National Health Service (Национальной службой здравоохранения) и посвященный улучшению сна, совладания со стрессом, тревогой и сниженным настроением. Социальный маркетинг, направленный на привлечение людей к цифровым ресурсам, проводился в два этапа – до пандемии COVID-19 и после нее. На втором этапе программа была доработана с учетом проблем, вызванных пандемией.

Веб-аналитика показала, что в период с октября 2019 года по февраль 2021 года контент по поддержке психического здоровья человека Mind Plan был просмотрен более трех миллионов раз при запланированном уровне в один миллион просмотров за первый год. Однако, несмотря на такой высокий интерес пользователей и выявленное в период с сентября 2019 года по март 2020 года небольшое повышение грамотности в сфере совладания со стрессом, депрессией и тревогой, бдительности в отношении психического здоровья, гигиены сна, психологического благополучия и самооэффективности, к марту 2022 года все показатели ухудшились по сравнению с исходным уровнем на сентябрь 2019-го. Исключением стала грамотность в отношении гигиены сна – она осталась неизменной<sup>6</sup>.

Этот пример – не единственный случай. Люди, оказавшиеся в сложных жизненных обстоятельствах – например, в усло-

виях пандемии COVID-19, – чаще списывают свое состояние на обстоятельства и не ищут профессиональной помощи. Соответственно, реакция на медикаментозную и психологическую терапию при наличии таких обстоятельств оказывается слабее<sup>7</sup>. Общественные организации, занимающиеся охраной психического здоровья, должны признать влияние этих обстоятельств и работать над устранением соответствующих препятствий.

Разработка программы Every Mind Matters выявила еще две проблемы, связанные с повышением уровня грамотности населения в области психического здоровья. Одна из них касается различного спроса на знания по разным разделам в области ментального здоровья. Обратная связь показала, что пользователей интересовал быстрый доступ к информации о конкретных действиях по борьбе с симптомами, при этом они неохотно знакомились с материалами, касающимися самих симптомов и признаков расстройств, их научными обоснованиями.

Другая проблема – избегание знаний о тяжелых психических расстройствах. В дополнение к первоначальным четырем проблемам (сон, стресс, тревога и плохое настроение) планировалось включить в программу материалы по обсессивно-компульсивному расстройству, паническому расстройству, социальной тревоге и последствиям травмы, но они не были добавлены из-за проблем финансирования. Психотические состояния не рассматривались в рамках проекта Every Mind Matters, поскольку в рекомендациях Национальной службы здравоохранения подчеркивается необходимость обращаться в таких случаях за помощью непосредственно к медицинским работникам. Сразу же возникает вопрос о том, не вызовет ли это отторжение у людей. Однако маркетинговые исследования также показали, что страх перед проявлениями психоза настолько велик, что включение информации о нем может привести к снижению посещаемости сайта. Программам, которые решат впоследствии сосредоточиться на проблеме психозов, учитывая тяжесть этих расстройств и значительные трудности, с которыми сталкиваются такие пациенты, придется учитывать эти страхи<sup>8</sup>.

Программа Time to Change оказалась недостаточно эффективной в отношении стигматизации психозов. Приходится признать, что кампании по распространению грамотности в области психического здоровья просто не могут затронуть тему психотических расстройств, не столкнувшись с негативными последствиями. Эффективность кампании будет напрямую зависеть от обсуждаемого в ней диагноза<sup>9</sup>. Например, вероятность того, что статья о шизофрении будет расценена как стигматизирующая, не отличалась в 2008 и 2019 годах, в то время как для депрессии вероятность соответствующей оценки за этот период снизилась. Таким образом, хотя снижение стигматизации может рассматриваться как компонент грамотности в области психического здоровья, она продолжает препятствовать распространению этих знаний. Возможно, психотическим расстройствам следует уделить особое внимание, следуя, например, программе Всемирной психиатрической ассоциации Open the Doors («Откройте двери»).

Программы по повышению грамотности в области психического здоровья сталкиваются с целым рядом проблем. Чтобы их разрешить, необходимо создать такой проект, который был бы одновременно инклюзивным, но в то же время учитывал бы страх перед психическими расстройствами и не приводил к избеганию соответствующей информации. Кроме того, психообразовательные программы должны признавать важность социальных проблем, таких как дискриминация и экономическое неблагополучие, и их влияние на психическое здоровье. Наконец, программы должны избегать излишней медиализации и не препятствовать обращению за помощью.

## Claire Henderson

Health Service and Population Research Department P029, David Goldberg Centre, King's College London Institute of Psychiatry, London, UK

Перевод: Васильева Эвлали Николаевна, г. Санкт-Петербург  
Редактура: Шишковская Татьяна Игоревна, г. Москва

### Библиография

1. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA et al. *Med J Aust* 1997;166:182-6.
2. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. *Can J Psychiatry* 2016;61:154-8.
3. Jorm AF, Kitchener BA. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:808-13.
4. Stuart H, Chen SP, Christie R et al. *Can J Psychiatry* 2014;59(Suppl. 1):S8-12.
5. Henderson C, Potts L, Robinson EJ. *Eur J Public Health* 2020;30:526-32.
6. Hahn JS, Chua KC, Jones R et al. *medRxiv* 2022; doi: 10.1101/2022.11.08.22282079.
7. Finegan M, Firth N, Wojnarowski C et al. *Depress Anxiety* 2018;35:560-73.
8. Vassos E, Sham P, Kempton M et al. *Psychol Med* 2020;50:2213-20.
9. Hildersley R, Potts L, Anderson C et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e177.

DOI:10.1002/wps.21115

# Терапевтически резистентная депрессия: определение, распространенность, методы выявления, ведения и исследования

Roger S. McIntyre<sup>1-3</sup>, Mohammad Alsuwaidan<sup>3</sup>, Bernhard T. Baune<sup>4,5</sup>, Michael Berk<sup>5,6</sup>, Koen Demyttenaere<sup>7</sup>, Joseph F. Goldberg<sup>8</sup>, Philip Gorwood<sup>9</sup>, Roger Ho<sup>10,11</sup>, Siegfried Kasper<sup>12</sup>, Sidney H. Kennedy<sup>3</sup>, Josefina Ly-Uson<sup>13</sup>, Rodrigo B. Mansur<sup>3</sup>, R. Hamish McAllister-Williams<sup>14</sup>, James W. Murrough<sup>8</sup>, Charles B. Nemeroff<sup>15</sup>, Andrew A. Nierenberg<sup>16</sup>, Joshua D. Rosenblat<sup>3</sup>, Gerard Sanacora<sup>17</sup>, Alan F. Schatzberg<sup>18</sup>, Richard Shelton<sup>19</sup>, Stephen M. Stahl<sup>20</sup>, Madhukar H. Trivedi<sup>21</sup>, Eduard Vieta<sup>22</sup>, Maj Vinberg<sup>23</sup>, Nolan Williams<sup>18</sup>, Allan H. Young<sup>24</sup>, Mario Maj<sup>25</sup>

<sup>1</sup>Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, ON, Canada; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Münster, Münster, Germany; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>6</sup>Deakin University IMPACT Institute, Geelong, VIC, Australia; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, Sainte-Anne Hospital, Paris, France; <sup>10</sup>Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; <sup>11</sup>Institute for Health Innovation and Technology, National University of Singapore, Singapore; <sup>12</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy and Center of Brain Research, Molecular Neuroscience Branch, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; <sup>13</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, University of The Philippines College of Medicine, Manila, The Philippines; <sup>14</sup>Northern Center for Mood Disorders, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, and Cumbria, Northumberland, Tyne and Wear NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>15</sup>Department of Psychiatry, Dell Medical School, Austin, TX, USA; <sup>16</sup>Dauten Family Center for Bipolar Treatment Innovation, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA; <sup>18</sup>Department of Psychiatry, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>19</sup>Department of Psychiatry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; <sup>20</sup>Department of Psychiatry, University of California, San Diego, CA, USA; <sup>21</sup>Department of Psychiatry, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, USA; <sup>22</sup>Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain; <sup>23</sup>Mental Health Centre, Northern Zealand, Copenhagen University Hospital – Mental Health Services CPH, Copenhagen, Denmark; <sup>24</sup>Department of Psychological Medicine, King's College London, London, UK; <sup>25</sup>Department of Psychiatry, University of Campania «Luigi Vanvitelli», Naples, Italy

Переводчик: Кибитов Андрей Александрович, г. Москва  
Редактор: Радионов Дмитрий Сергеевич, г. Санкт-Петербург

McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412. doi:10.1002/wps.21120

*Резюме. Терапевтически резистентная депрессия (ТРД) имеет широкое распространение и связана с серьезными последствиями для здоровья населения. В настоящее время отсутствует единое мнение касательно определения ТРД, которое бы обладало доказанной клинической ценностью для оценки прогноза, принятия решений и определения результатов лечения. Вместо этого было предложено множество дефиниций, обладающих существенными концептуальными различиями. Отсутствие консенсуса по поводу определения затрудняет точную оценку распространенности ТРД, а также препятствует мероприятиям по выявлению факторов риска, оценке возможностей профилактики и эффективности терапевтических интервенций. Кроме того, это приводит к неоднородности принимаемых решений в клинической практике, что оказывает отрицательное влияние на качество медицинской помощи. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в своей работе используют наиболее распространенное определение ТРД (т.е. отсутствие терапевтического ответа на минимум два антидепрессанта, несмотря на адекватные дозировки и продолжительность курсов и приверженность лечению). В настоящее время считается, что состояние не менее чем 30% лиц с депрессией обладает данными характеристиками. Значительное число случаев ТРД на самом деле являются псевдорезистентными (например, из-за неадекватных сроков терапии, режима дозирования или из-за отсутствия у пациентов приверженности к лечению). Хотя известны многочисленные социально-демографические, клинические и иные внешние факторы, оказывающие негативное влияние на терапевтический ответ, лишь немногие из них ассоциированы с отсутствием такового при использовании различных методов лечения. Внутривенный кетамин и интраназальный эскетамин (при совместном назначении с антидепрессантом) признаны эффективными методами лечения ТРД. Некоторые антипсихотики второго поколения (например, арипипразол, брекспипразол, карипразин, фумарат кветиапина длительного высвобождения (кветиапин XR)) доказали свою эффективность в качестве дополнения к антидепрессантам при частичном терапевтическом ответе, но только комбинация оланзапин – флуоксетин была изучена при ТРД, определенной по критериям FDA. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) признана эффективной и одобрена FDA для лечения ТРД, причем в последнее время эффективность также показала ТМС с прерывистой стимуляцией тета-вспышками. Электросудорожная терапия (ЭСТ) рассматривается как эффективный метод купирующей и поддерживающей терапии при ТРД, причем предварительные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности с внутривенным введением кетамина. Данные об эффективности увеличения сроков приема антидепрессантов, смены препаратов и комбинирования антидепрессантов неоднозначны. Эффективность психотерапии по стандартизированным протоколам в качестве монотерапии при ТРД не доказана, однако имеются данные о значительном снижении выраженности симптомов при сочетанном применении с антидепрессантами. Цифровая терапия пока находится в стадии изучения и представляет собой потенциально перспективное направление развития клинической практики в данной области.*

**Ключевые слова:** депрессия, терапевтически резистентная депрессия, трудно поддающаяся лечению депрессия, кетамин, эскетамин, антипсихотики второго поколения, нейростимуляция, электросудорожная терапия, прецизионная медицина, персонализированная медицина, отмечаемые пациентами исходы.



В литературе существует множество подтверждений того, что большое депрессивное расстройство (БДР) обладает широкой распространенностью и связано с большим бременем и экономическими затратами<sup>1-5</sup>. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БДР ассоциировано со снижением продолжительности здоровой жизни, что наиболее отчетливо наблюдалось в период пандемии COVID-19<sup>6-8</sup>.

Несмотря на имеющиеся данные, подтверждающие эффективность терапии с использованием антидепрессантов, применения стандартизированных протоколов психотерапии, а также специальных методов нейростимуляции, у значительного числа лиц с БДР отсутствует достаточный ответ на терапию первой линии. Более того, большинство из них не отвечает на несколько курсов терапии антидепрессантами, что описывается как терапевтически резистентная депрессия (ТРД)<sup>5,9-16</sup>.

Несмотря на то что отсутствие ответа на лечение является нередким исходом терапии несколькими антидепрессантами, нет единого мнения касательно характеристик ТРД, обладающих достаточной ценностью для оценки прогноза. Вместо этого было предложено множество концептуально отличающихся определений с различными операциональными критериями и рабочими допущениями. Такая диагностическая неоднородность привела к широкому диапазону оценок распространенности ТРД<sup>16</sup>. Можно предположить, что доля людей с выявленной ТРД будет выше, если использовать более сложные, многомерные определения, особенно те, что включают в себя информацию об исходах, полученную от пациентов<sup>17,18</sup>.

ТРД оказывает значительное влияние на здоровье населения, что послужило поводом для особого внимания к ее выявлению и созданию четких алгоритмов терапии данной группы пациентов. Стоит отметить, что ТРД достаточно распространена в общей популяции: по оценкам международных эпидемиологических исследований, более 100 млн человек во всем мире отвечают одному или нескольким определениям этого состояния<sup>19</sup>. Кроме того, в исследованиях стоимости болезни (cost of illness) были выявлены значительные прямые и косвенные экономические затраты, связанные с БДР, более половины из которых приходятся на долю ТРД<sup>20</sup>.

Относительно более высокая стоимость заболевания, связанная с ТРД, напрямую обусловлена активным использованием ресурсов здравоохранения и потребностью в более интенсив-

ном лечении<sup>20-23</sup>. Высокие косвенные затраты также отмечаются при ТРД как следствие значительного нарушения психосоциального функционирования, потребности в пособиях по нетрудоспособности, большего количества дней на больничном листе и отсутствия на рабочем месте, а также негативного влияния на лиц, осуществляющих уход за пациентами<sup>10,21,24-35</sup>. Кроме того, уровень суицидальности, в том числе завершенных самоубийств, непропорционально выше среди пациентов с ТРД<sup>36</sup>.

Дополнительные последствия ТРД для здоровья населения связаны с установленной ассоциацией между БДР и многими хроническими неинфекционными заболеваниями<sup>37-39</sup>. Например, установлено, что БДР является фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирения и сахарного диабета 2-го типа, что чаще всего наблюдается у лиц с более тяжелой и/или устойчивой депрессивной симптоматикой, определяемой у пациентов с ТРД<sup>40,41</sup>.

Несмотря на описанные выше последствия ТРД для здоровья населения, существует относительно небольшое количество мероприятий, эффективность которых была доказана для лиц с неоднократным отсутствием ответа на лечение антидепрессантами. Вместо этого основной упор в разработке новых методов лечения депрессивных расстройств был сделан на нерезистентных пациентах. Кроме того, ни в одной стране мира профилактика ТРД не является приоритетом, а прогресс в ее лечении не расценивается как критерий эффективности национальной политики в области здравоохранения.

В настоящее время существует более 90 практических руководств, разработанных в 83 странах и опубликованных на 27 языках. Они направлены на поддержку принимаемых врачами решений в рамках оказания помощи взрослым с аффективными расстройствами<sup>42</sup>. Большинство этих руководств разработаны в странах с высоким уровнем дохода и объединяют в себе как данные научных исследований, так и мнения экспертов<sup>42-45</sup>. Основными недостатками существующих руководств, посвященных в большей степени ТРД, являются отсутствие общепринятого определения данного состояния, а также разнородность выбора и предлагаемой последовательности рекомендованных интервенций.

Кроме того, существующие руководства различаются по взглядам на адекватную схему приема антидепрессантов и часто смешивают принципы лечения ТРД с лечением лиц, не обла-

дающих данным состоянием (т.е. частично отвечающих на антидепрессивную терапию). Например, антипсихотики второго поколения (АВП), эффективность большинства из которых не доказана при ТРД, рекомендуются в качестве комбинированной терапии с антидепрессантами. При этом имеющиеся на настоящий момент сведения об их эффективности основаны на результатах исследований с выборкой пациентов, имевших частичный ответ на антидепрессивную терапию.

Целями данной работы стали обобщение существующих дефиниций ТРД с акцентом на их ограничения; представление рекомендаций по разработке всеобщего определения; обобщение наиболее достоверных данных по распространенности ТРД на основе существующих определений; рассмотрение сведений о факторах риска ТРД; представление рекомендаций по выявлению и лечению ТРД, основанных на данных имеющихся исследований и мнениях международных экспертов; а также рассмотрение исследуемых в настоящее время перспективных методов терапии ТРД. В наши цели не входил обзор и/или переоценка существующих рекомендаций по лечению нерезистентной депрессии<sup>44-48</sup>.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Отсутствие стандартизированного и валидного определения ТРД является серьезным ограничением для трансляционных исследований, разработки новых методов лечения, а также принятия решений в клинической практике и в политике сферы здравоохранения. Действительно, для более точного, таргетного, лечения психических расстройств требуется четкое определение оцениваемого фенотипа<sup>49-51</sup>.

Отсутствие консенсуса по поводу имеющихся дефиниций приводит к неоднородности выборок, включаемых в клинические исследования новых методов лечения ТРД, существенно ограничивая интерпретируемость и обобщаемость результатов. Это приводит к отсутствию стандартизации рекомендаций по терапии пациентов, не отвечающих на антидепрессанты первой линии терапии. В связи с этим наблюдаются значительные различия в практических подходах, что, вероятно, мешает улучшению качества оказываемой помощи пациентам с ТРД. Более того, с точки зрения организации здравоохранения возмещение расходов и доступ к лечению для пациентов с ТРД, по понятным причинам, будут различаться в отсутствие уни-

Таблица 1. Определения терапевтически резистентной депрессии (ТРД)							
	FDA	EMA	Thase & Rush	Модель Maudsley	GSRD	DM-TRD	MGH-S
Категориальное определение	+	+	-	+	+	+	-
Количество необходимых неудачных курсов терапии	2	2	1	1	2	1	1
Четкое определение «отсутствия ответа»	-	-	-	-	+	-	-
Указание на то, что применявшиеся антидепрессанты должны быть из разных классов	-	-	+	-	+	-	-
Указание на необходимую продолжительность неудачного курса	+	+	+	+	+	+	+
Предположение иерархии эффективности антидепрессантов	-	+	+	-	-	-	-
Включено отсутствие ответа на психотерапевтические вмешательства	-	-	-	-	-	+	-
Включено отсутствие ответа на ЭСТ	-	-	+	+	-	+	+
Включено отсутствие ответа на аугментированную/комбинированную терапию	-	-	-	+	-	+	+
Учитывается информация об исходах, полученная от пациентов	-	-	-	-	-	-	-
Включена начальная тяжесть симптоматики	-	-	-	+	+	+	-
Включена продолжительность текущего эпизода	-	-	-	+	+	+	-
Включена начальная выраженность психосоциальных нарушений	-	-	-	-	-	+	-
Включено наличие коморбидности	-	-	-	-	-	+	+
Включены коморбидные симптомы тревоги	-	-	-	-	-	+	+
Включены коморбидные симптомы расстройств личности	-	-	-	-	-	+	+
Включено качество жизни	-	-	-	-	-	-	-
Включена история воздействия психосоциальных стрессовых факторов	-	-	-	-	-	+	-
Включена история неблагоприятного детского опыта	-	-	-	-	-	-	-

FDA – US Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам), GSRD – European Group for the Study of Resistant Depression (Европейская группа по изучению резистентной депрессии), DM-TRD – Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression (Голландский метод количественной оценки терапевтически резистентной депрессии), MGH-S – Massachusetts General Hospital Staging (Стадирование Массачусетского главного госпиталя), ЭСТ – электросудорожная терапия.

версального определения, что еще больше ухудшает прогноз для таких пациентов в условиях реальной клинической практики.

Согласно определению, принятому Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA)<sup>52</sup> и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)<sup>53</sup>, ТРД – это отсутствие ответа на два или более антидепрессанта, несмотря на адекватную дозу, продолжительность курса и приверженность терапии.

Данные регуляторные органы признают недостаточную точность представленных характеристик и их «перекрытие» с понятием «частичный ответ» на антидепрессивную терапию<sup>53</sup>. Определение EMA, в отличие от определения FDA, прямо указывает, что использованные антидепрессанты могут относиться как к одному, так и к разным классам. Ограничения определений FDA и EMA заключаются в том,

что они не содержат четкого определения «отсутствия ответа» и не учитывают психотерапевтические вмешательства, которые в большинстве руководств рассматриваются в качестве первой линии лечения легкой или умеренной депрессии<sup>48</sup>.

В других определениях ТРД была предпринята попытка преодолеть один или несколько из перечисленных недостатков (Таблица 1). Часто упоминаемой основой для определения недостаточного ответа на антидепрессанты является модель стадий Thase & Rush<sup>54,55</sup>. Эта модель не определяет ТРД как категорию, а «встраивает» ее в последовательность неудачных проб антидепрессантов. Первая стадия определяется отсутствием ответа на, по крайней мере, один адекватный курс антидепрессивной терапии с использованием препарата одного из основных классов; II стадия – характеризуется отсутствием ответа на терапию по крайней мере двумя адекватными курсами антидепрессантов из двух разных классов; III стадия – рези-

стентность II стадии плюс отсутствие ответа на адекватный курс трициклического антидепрессанта (ТЦА); IV стадия – резистентность III стадии плюс отсутствие ответа на адекватного курса ингибитора моноаминоксидазы (ИМАО); V стадия – резистентность IV стадии плюс отсутствие ответа на курс двусторонней электросудорожной терапии (ЭСТ). В тексте соответствующей статьи четко указано, что первый курс должен быть представлен 4-недельным применением селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) в умеренных дозах<sup>54</sup>.

Сильными сторонами модели Thase & Rush являются ее простота, прагматизм и близость к рутинной клинической практике. Кроме того, в этой модели приоритет отдается методам терапии с лучшей переносимостью, что соответствует клиническим рекомендациям и алгоритмам лечения. Первое ограничение модели заключается в том, что нет четкого определения понятия «отсутствие ответа» на курс

лечения. Кроме того, в модели отражены некоторые недоказанные предположения: например, что «если пациент изначально не отвечает на СИОЗС, то антидепрессант из другого класса с большей вероятностью окажется эффективным в качестве стратегии лечения следующего этапа»; или что «применение ИМАО должно ограничиваться только группами пациентов с резистентностью к лечению». Кроме того, не учитываются особенности течения депрессии, такие как продолжительность и тяжесть основного эпизода, а также не упоминаются психотерапевтические вмешательства. Наконец, несмотря на то что стратегии аугментации или комбинирования упоминаются в тексте статьи<sup>54</sup>, они не были включены в саму модель стадирования.

Модель стадирования Maudsley (Maudsley Staging Model, MSM) была разработана для преодоления ограничений модели Thase & Rush<sup>56</sup>. В ней терапевтическая резистентность определяется как неспособность достичь значительного улучшения (т.е. клинической ремиссии) при точно диагностированном депрессивном эпизоде в результате терапии антидепрессантом, принимаемым в адекватной дозе в течение как минимум шести недель. При этом учитываются три параметра резистентности: отсутствие ответа на терапию, продолжительность депрессивного эпизода и тяжесть депрессии<sup>56</sup>.

За каждый параметр терапии может быть начислено не более семи баллов: один балл за отсутствие ответа на прием 1–2 препаратов; два балла за отсутствие ответа на прием 3–4 препаратов; три балла за отсутствие ответа на прием 5–6 препаратов; четыре балла за отсутствие ответа на прием 7–10 препаратов; пять баллов за отсутствие ответа на прием более 10 препаратов. Еще один балл начисляется при отсутствии ответа на прием аугментированной терапии и один балл – при неэффективности ЭСТ. За длительность депрессивного эпизода может быть начислено максимум три балла: один – если эпизод острый (до 12 месяцев); два – если подострый (от 13 до 24 месяцев); три – если хронический (более 24 месяцев). Тяжесть депрессии может оцениваться максимум в пять баллов: один – субсиндромальная; два – легкая; три – умеренная; четыре – тяжелая без психоза; пять – тяжелая с психозом. Общая стадия ТРД определяется как легкая (суммарный балл от 3 до 6), умеренная (суммарный балл от 7 до 10) или тяжелая (суммарный балл от 11 до 15).

Таким образом, в модели MSM резистентность оценивается на основе

параметров, относящихся не только к терапии, но и к структуре самого расстройства, что, по имеющимся данным, позволяет прогнозировать краткосрочные и среднесрочные исходы у пациентов с ТРД<sup>57,58</sup>. В целом порог, необходимый для констатации ТРД в рамках данной модели, является низким: достаточно отсутствия ответа хотя бы на один адекватный курс терапии. Однако оно также четко не определено, хотя в тексте самой статьи, где представлена данная модель, имеется обсуждение сложности определения клинической ремиссии<sup>56</sup>. Распределение баллов в некоторых отношениях произвольно: например, разный «вес» присваивается группам пациентов, прошедшим не менее пяти неудачных курсов терапии и прошедшим менее пяти курсов. Тем не менее, это «пороговое значение» никак не валидировано. Отсутствие ответа на психотерапию по стандартизированному протоколу также не учитывается.

Европейская группа по изучению резистентной депрессии (European Group for the Study of Resistant Depression, GSRD)<sup>14</sup> отдельно выделяет «отсутствие ответа» (отсутствие ответа на один курс любого антидепрессанта продолжительностью 6–8 недель); ТРД (отсутствие ответа на два или более адекватных курса антидепрессантов различных классов; при этом выделяется пять уровней резистентности в зависимости от общей продолжительности курсов); хроническую резистентную депрессию (отсутствие ответа на несколько курсов антидепрессантов, включая использование аугментации, общей продолжительностью не менее 12 месяцев)<sup>14</sup>.

Преимуществом подхода GSRD является четкое определение отсутствия ответа на терапию: снижение менее чем на 50% общего балла по Шкале оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D)<sup>59</sup> или Шкале оценки депрессии Монтомери-Асберг (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)<sup>60</sup>. Также преимуществом является отсутствие какой-либо подразумеваемой иерархии эффективности антидепрессантов. Ограничения заключаются в отсутствии валидации представленных временных подкатегорий, включая определение хронической депрессии на основе длительности не менее одного года, что значительно короче общепринятого срока (не менее двух лет).

Голландский метод количественной оценки терапевтически резистентной депрессии (Dutch Measure for quantification of Treatment Resistant Depression, DM-TRD) был разработан с целью усовершенствования балльной системы,

предложенной в модели MSM<sup>61</sup>. К параметрам, учитываемым в модели MSM, были добавлены функциональные нарушения (оценка от 0 баллов – отсутствие нарушений, до 3 баллов – тяжелые нарушения); коморбидные тревожные симптомы (оценка от 0 баллов – отсутствие, до 1 балла – соответствие критериям хотя бы одного тревожного расстройства по DSM-IV); коморбидное расстройство личности (от 0 баллов – отсутствие, до 1 балла – наличие по результатам формального интервью); психосоциальные стрессовые факторы (от 0 баллов – нет психосоциальных стрессовых факторов, до 1 балла – есть хотя бы один психосоциальный стрессовый фактор); несколько категорий схем дополнения/комбинирования (от 0 баллов – не использовались, до 3 баллов – сочетанное применение 5 или 6 препаратов); использование психотерапии (от 0 баллов – не используется, до 2 баллов – не менее двух доказательных психотерапевтических методов); усиленный режим терапии (от 0 – не используется, до 2 – стационарное лечение). Максимальный суммарный балл составляет 27.

Эта модель является наиболее полной с точки зрения включенных в нее переменных, хотя в ней не учитываются сопутствующие соматические заболевания и неблагоприятный детский опыт. Как и в модели MSM, порог для констатации ТРД низкий: достаточно отсутствия ответа хотя бы на один адекватный курс терапии. Отсутствие ответа также не определено в данной модели. Тем не менее, прогностическая валидность модели была в определенной степени подтверждена<sup>61</sup>.

Определение ТРД в модели Стадирования Массачусетского главного госпиталя (MGH-S) объединяет в себе количество неудачных курсов терапии с учетом интенсивности/оптимизированности каждого курса, не предполагая при этом иерархии классов антидепрессантов<sup>62</sup>. Один балл присваивается за отсутствие ответа на каждый адекватный курс антидепрессивной терапии (продолжительность не менее шести недель и адекватная дозировка). Половина балла начисляется за каждый курс, в рамках которого использовалась оптимизация дозы и продолжительности или стратегия аугментации/комбинирования препаратов. Три балла начисляются за отсутствие ответа на ЭСТ.

К ограничениям модели MGH-S относятся отсутствие четкого определения «отсутствия ответа» на курс терапии; произвольные баллы, присваиваемые методам лечения; тот факт, что оптимизация дозы или продолжительности лечения имеет такое же значение, как и использование страте-



гии аугментации/комбинирования (что не имеет эмпирического подтверждения); начисление одного балла за каждый неудачный антидепрессант, что может давать очень высокий суммарный балл<sup>63</sup>.

Ни одно из существующих определений ТРД не является общепринятым и/или не применяется повсеместно во всех медицинских учреждениях<sup>11,32,64-68</sup>. Кроме того, ни одно из существующих определений ТРД не подкреплено каким-либо внешним определяющим фактором и/или биомаркером. В большинстве определений ТРД в иерархической характеристике резистентности к лечению не учитывается в явном виде отсутствие ответа на психотерапию. Поскольку психотерапевтические интервенции рекомендованы в качестве первой линии лечения у лиц с депрессией легкой и средней степени тяжести, любое рабочее определение ТРД, претендующее на клиническую значимость, должно включать в себя степень отсутствия ответа на данные вмешательства.

Кроме того, общим для большинства определений ТРД является отсутствие общепринятой и количественно оцениваемой конечной точки, по которой можно определить наличие или отсутствие ответа на антидепрессанты. Дополнительным ограничением является то, что определение конечного исхода основано сугубо на оценке врача, а сведения, сообщаемые пациентом, не учитываются. Действительно, даже среди пациентов, отнесенных к категории «отвечающих на терапию», многие продолжают испытывать изнурительные остаточные симптомы<sup>69,70</sup>.

В исследовании STAR\*D было продемонстрировано, что лишь 10% пациентов, «находящихся в ремиссии», полностью избавились от симптомов<sup>71</sup>. Если, например, человек считается «отвечившим» на терапию, но при этом у него сохраняются значимые нарушения когнитивных функций, было бы неправильно считать это адекватным ответом на антидепрессант<sup>72</sup>.

Ни одно из существующих определений ТРД не содержит упоминания о качестве жизни. Это является серьезным ограничением, учитывая то значение, которое придают качеству жизни пациенты с опытом депрессии<sup>73</sup>. Прогностическая значимость качества жизни как важнейшего показателя исхода при определении ТРД подчеркивается тем, что находящиеся в лекарственной ремиссии и продолжающие отмечать снижение качества жизни пациенты подвержены большому риску рецидива и рекуррентности расстройства<sup>74,75</sup>.

Другим недостатком существующих определений ТРД является также

то, что они не учитывают социальные, экономические, анамнестические (например, неблагоприятный детский опыт) и межличностные факторы, которые, как известно, сами по себе, или в сочетании друг с другом, могут влиять на терапевтический ответ при лечении с применением антидепрессантов<sup>1,44,47,71,75-81</sup>. Кроме того, непреднамеренным следствием иерархической парадигмы ТРД является невольное потворствование множеству недоказанных терапевтических стратегий, сопряженных с риском полипрагмазии и соответствующих проблем с безопасностью и переносимостью препаратов<sup>70,75</sup>.

Более того, результаты недавнего анализа Всемирного исследования психического здоровья ВОЗ свидетельствуют о том, что для пациентов с БДР нехарактерен регулярный переход к следующему этапу терапии при неэффективности предыдущих<sup>82</sup>. Кроме того, у тех, кто все же переходит на следующий этап лечения, он случается значительно позже, чем необходимо (с задержкой до 6–9 месяцев)<sup>82,83</sup>.

Примером пациент-центрированного подхода в описании группы пациентов с множественными неудачными попытками терапии антидепрессантами является концепция «трудноизлечимой депрессии» (difficult-to-treat depression, DTD)<sup>84</sup>. Этот конструкт основан на биопсихосоциальной модели, принципы которой применяются при рассмотрении причинных, поддерживающих и терапевтических факторов неблагоприятных исходов при депрессии<sup>70</sup>. В рамках DTD акцент смещается с достижения симптоматической ремиссии на контроль симптомов, функциональное восстановление и улучшение качества жизни, как часть совладания с хроническим заболеванием<sup>70</sup>.

Несмотря на отсутствие полной ремиссии у некоторых пациентов, минимальное снижение общей выраженности депрессивных симптомов может привести к значительному улучшению самочувствия<sup>85-87</sup>. Например, снижение балла по MADRS даже на 35% может приводить к значительному улучшению качества жизни у пациентов с ТРД<sup>87</sup>. Эти данные подтверждают мысль о том, что незначительные уменьшения выраженности симптомов у пациентов с ТРД могут быть клинически значимыми. Это указывает на необходимость разработки комплексных, многомерных определений ТРД, зависящих не только от преодоления конкретного порога уменьшения выраженности симптомов<sup>86,88,89</sup>.

Опросы людей с опытом депрессии показали важность оценки симптомов не только категориально, но и димен-

сионально<sup>90,91</sup>. Например, снижение глубины уплощения аффекта, выраженности ангедонии, тревоги и/или руминации часто имеет большее значение для страдающих депрессией людей, чем достижение полной симптоматической ремиссии<sup>92</sup>. В соответствии с принципами совладания с хроническими заболеваниями в рамках концепции DTD первостепенное значение приобретают совместное с пациентом принятие решений, ориентация на конкретные симптомы, вызывающие беспокойство, а также интегративный терапевтический подход<sup>84,93-96</sup>. Хотя в настоящее время использование концепции DTD не признается регулирующими органами в качестве пути получения разрешения на применение новых методов лечения и их продажу, этот подход более точно соответствует реальным проявлениям и исходам у пациентов с ТРД и может служить в качестве клинической концепции или даже основы для дальнейшей характеристики ТРД.

В целом существует целый ряд исследовательских, клинических, законодательных и организационных предпосылок для того, чтобы иметь валидное универсальное определение ТРД. Существующие дефиниции лучше всего характеризовать в качестве систем, различающихся по входным переменным и используемым допущениям. Рассмотренные в данной статье определения ТРД не дают существенного представления о патогенезе, поиске и разработке методов лечения, а также о клиническом подходе к пациентам с ТРД.

Более того, нет убедительных данных о внедрении той или иной концепции ТРД клиническим или исследовательским сообществом. Единое определение ТРД, по крайней мере, должно обеспечить количественную конечную точку, определяющую ответ, интегрировать психотерапию, эмпирически подтвердить предположения, касающиеся различного «веса» терапевтических подходов, а также интегрировать многочисленные факторы, влияющие на ответ в рамках антидепрессивной терапии. Определение ТРД, которое было бы единым в различных структурах оказания медицинской помощи и удовлетворяло как исследовательские, так и практические потребности, крайне необходимо.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Различия в определении ТРД привели к тому, что оценки ее распространенности сильно различаются<sup>99</sup>. В на-

учных исследованиях часто утверждается, что ТРД затрагивает около 30% лиц, получающих антидепрессивную терапию, в то время как в реальной практике ее распространенность оценивается в диапазоне от 6 до 55%<sup>32,98-101</sup>.

Большинство лиц с БДР обращаются за медицинской помощью в первичное звено здравоохранения, где редко осуществляется лечение, основанное на непрерывном измерении симптомов и оценке состояния пациента на каждом этапе терапии (measurement-based care)<sup>102-104</sup>. Предварительная оценка распространенности ТРД в первичном звене может быть произведена лишь косвенно с применением подхода «каскад лечения депрессии»<sup>105</sup>. Примерно 10–15% данной группы пациентов оказываются с клинически выраженной депрессивной симптоматикой, однако только в половине указанных случаев диагностируется депрессия, а в 25% назначается антидепрессант<sup>106</sup>. При этом многочисленные данные свидетельствуют о преждевременном прекращении терапии антидепрессантами. Таким образом, можно ожидать, что ремиссия наступает лишь у 5–7% лиц с депрессией, получающих лечение в условиях первичного звена<sup>106</sup>. Вышеизложенный каскадный подход, демонстрирующий высокую долю случаев неверной оценки состояния, отсутствия приверженности пациентов к терапии, неадекватных курсов приема препаратов, а также пробелы между диагностикой и определением терапевтической тактики, подчеркивает высокую частоту неудовлетворительных результатов лечения депрессии в первичном звене, из которых значительная часть, как ожидается, будет соответствовать критериям ТРД<sup>10,30,64,71,107,108</sup>.

Более точную оценку распространенности ТРД можно сделать на основании результатов многоцентрового исследования (18 учреждений первичной медицинской сети и 23 учреждения специализированной психиатрической помощи) Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D), проведенного в США при поддержке Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health, NIMH)<sup>33</sup>. Все испытуемые, включенные в исследование STAR\*D, начали лечение циталопрамом. После 12-недельного курса (1-й уровень) пациенты, не достигшие ремиссии, были рандомизированы на один из семи подходов к аугментации/комбинированию (2-й уровень). При отсутствии ответа на комбинированную терапию 2-го уровня проводилась рандомизация на дальнейшее лечение (уровни 3-й и 4-й). Определе-

ния ТРД, принятые FDA и EMA, согласуются с отсутствием ответа на 1-м и 2-м уровнях терапии в исследовании STAR\*D. Исходя из результатов данного исследования, можно предположить, что примерно 55% лиц с БДР будут соответствовать критериям FDA/EMA для ТРД (т.е. недостаточный ответ на два или более антидепрессанта, несмотря на адекватную интенсивность и продолжительность лечения)<sup>33</sup>.

Таким образом, несмотря на утверждение о встречаемости ТРД среди около 30% пациентов, проходящих лечение с применением антидепрессантов, более строгое и многомерное определение этого состояния, подчеркивающее факт отсутствия симптоматической ремиссии, увеличивает эту оценку примерно до 55%.

### **ФАКТОРЫ РИСКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ**

Было выявлено множество факторов, ассоциированных с ухудшением ответа на антидепрессанты, однако относительно небольшое их число было выявлено в качестве факторов риска формирования ТРД. Кроме того, большинство факторов, негативно влияющих на результаты лечения антидепрессантами, представлены в небольших исследованиях и описаны в рамках терапии конкретными антидепрессантами. Существует относительно небольшое число исследований, в которых предпринимались попытки выявить факторы, ассоциированные с ТРД, однако большинство этих работ ограничено непоследовательными определениями данного состояния, кроме того, в них оцениваются результаты преимущественно лечения моноаминергическими антидепрессантами.

В ходе данной работы мы попытались выявить факторы, связанные с ТРД. Поскольку в большинстве исследований оценивались факторы, ассоциированные не столько с ТРД, сколько со сниженным ответом на терапию антидепрессантами, мы постарались внести ясность и разделить эти два аспекта.

### **Социодемографические факторы**

Установлено, что у пожилых людей чаще наблюдается отсутствие ответа на многократную терапию моноаминергическими антидепрессантами, что можно расценивать как доказательство высокой частоты встречаемости ТРД в данной группе населения<sup>109,110</sup>. Однако нет никаких данных о снижении качества терапевтического ответа

на психотерапию у пожилых людей с депрессией<sup>111</sup>. Эффективность ЭСТ, по-видимому, также не снижается с возрастом<sup>112</sup>. Также имеются данные, что ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) может иметь аналогичную (или даже потенциально большую при усилении импульса) эффективность у пожилых людей с БДР<sup>113</sup>.

Не установлено, является ли женский пол фактором риска развития ТРД<sup>114</sup>. А также, является ли депрессия, связанная с репродуктивными процессами (например, послеродовая депрессия), более резистентной<sup>115</sup>. Однако хорошо известно, что женщины страдают депрессией в два раза чаще мужчин и что им чаще назначают антидепрессанты<sup>116</sup>. Следовательно, можно предположить, что женщины будут составлять большую часть пациентов с ТРД, хотя остается неясным, действительно ли относительный риск у женщин выше.

Социально-экономическое положение является фактором риска развития ТРД у пациентов, получающих моноаминергические антидепрессанты. Например, в исследовании STAR\*D пациенты, отвечающие критериям 2-го уровня (т.е. с недостаточным ответом на два последовательных курса антидепрессантов), чаще сообщали о более низком доходе и зависимости от государственной системы здравоохранения<sup>117</sup>. Кроме того, пациенты с более низким уровнем образования или безработные чаще оказываются резистентными к нескольким последовательным курсам терапии антидепрессантами<sup>17,118</sup>.

В будущих исследованиях следует определить, способствуют ли расовые и/или этнические факторы возникновению ТРД, а также изучить, являются ли сексуальная ориентация и/или гендерная идентичность, семейное положение, межличностные связи и показатели одиночества факторами риска ТРД.

### **Неблагоприятный опыт и травма**

Хорошо известно, что плохое обращение в детстве ассоциировано с большей тяжестью депрессии, более ранним возрастом начала заболевания, когнитивными нарушениями, наличием психотических симптомов и сопутствующими соматическими и психическими заболеваниями, каждое из которых также связано с ослаблением ответа на антидепрессивную терапию и психотерапевтические интервенции<sup>119-123</sup>.

Существуют также исследования, демонстрирующие, что перенесенное в детстве эмоциональное насилие ас-

социровано с более стойкой и более склонной к рецидивированию депрессией, а также резистентностью к антидепрессивной терапии<sup>124</sup>. Международное исследование по прогнозированию оптимального лечения депрессии (The international Study to Predict Optimized Treatment for Depression, iSPOT-D) показало, что среди взрослых с БДР, переживших травматичный опыт в возрасте от 4 до 7 лет, только 15,9% достигли ремиссии после 8 недель лечения эсциталопрамом, сертралином или венлафаксином, по сравнению с 84,1% у пациентов без детской травмы<sup>125</sup>.

Однако у пациентов с историей плохого обращения в детстве ухудшается ответ не на все антидепрессанты. Например, согласно предварительным данным, ответ на терапию вортиоксетином или кетамином не снижен у пациентов с травмой, что свидетельствует о различном влиянии пережитой травмы на терапевтический ответ в зависимости от предполагаемого механизма действия препаратов<sup>126,127</sup>.

В целом, наличие стрессогенных событий в течение жизни напрямую ассоциировано с ухудшением ответа на распространенные антидепрессанты, с большей частотой суицидального поведения и коморбидных заболеваний, а также с большей тяжестью симптомов самой депрессии. Эти параметры, по-видимому, могут опосредовать ассоциацию с ослаблением ответа на антидепрессанты и, возможно, с ТРД<sup>128</sup>.

## Клинические факторы

Более высокая исходная тяжесть заболевания является достоверным фактором риска развития ТРД, и в некоторых парадигмах она действительно включается в качестве переменной в иерархическое определение состояния. Длительность заболевания также в значительной степени связана с ТРД, причем подтвержденные данные свидетельствуют об обратной пропорциональности между продолжительностью депрессивного эпизода и вероятностью формирования достаточно хорошего терапевтического ответа<sup>129</sup>.

Имеются также данные, что некоторые феноменологические характеристики депрессии могут быть связаны с терапевтической резистентностью. Так, психотические симптомы, встречающиеся примерно у 20% взрослых с БДР, в значительной степени ассоциированы с ТРД<sup>130</sup>. Смешанные черты, наблюдающиеся примерно у 25% пациентов с БДР, ассоциированы с ослаблением ответа на антидепрессанты, хотя еще предстоит выяснить, являются ли они фактором риска развития именно ТРД<sup>47,131</sup>.

Ангедония является одним из основных компонентов депрессии, которую отмечают 35–75% пациентов. Ангедония может быть фактором риска развития ТРД у пациентов, получивших только СИОЗС<sup>132,133</sup>. Когнитивные нарушения при БДР встречаются достаточно часто и носят стойкий характер. Они также ассоциированы с ухудшением ответа на антидепрессанты и могут являться фактором риска ТРД<sup>72,134-136</sup>.

Тревожная симптоматика часто встречается у пациентов с ТРД, а ее наличие в рамках БДР ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, более низкой вероятностью ремиссии, коморбидностью и суицидальностью<sup>137-140</sup>. Результаты исследования STAR\*D свидетельствуют о том, что пациенты с тревожной депрессией хуже отвечают на антидепрессанты и более склонны к развитию ТРД<sup>141</sup>. В исследовании GSRD также было обнаружено, что тревожные расстройства чаще встречались у пациентов, отвечающих критериям ТРД<sup>142</sup>.

Хорошо известно, что у пациентов с ТРД чаще встречаются коморбидные психические и соматические расстройства, по сравнению с нерезистентными пациентами<sup>143</sup>. Кроме того, ТРД является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, остеопороза и метаболический синдрома<sup>40,144-146</sup>. Имеются данные о том, что указанная выше соматическая патология в свою очередь также является фактором риска ТРД<sup>145,147-152</sup>.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Алгоритм оценки состояния пациента БДР с персонализированным подбором терапии уже был опубликован ранее в данном журнале<sup>13</sup>. В нашей работе мы сделали упор на подтвержденные наличие именно ТРД и исключение псевдорезистентности.

Мы рассмотрели наиболее распространенные факторы, приводящие к псевдорезистентности, а именно неточную диагностику БДР, некорректность текущих и прошлых курсов терапии, неточность оценки терапевтического ответа и индивидуальные различия в метаболизме антидепрессантов<sup>153,154</sup>.

## Точная диагностика БДР

Неточность диагностики БДР является распространенной причиной псевдорезистентности. По различным оценкам, примерно у половины лиц с БДР диагноз был выставлен невер-

но<sup>155</sup>. В клинической практике нередко встречаются пациенты с депрессией, резистентные к нескольким последовательным курсам антидепрессантов, чьим правильным диагнозом должно было быть биполярное аффективное расстройство (БАР), а не БДР<sup>156</sup>. Депрессия является наиболее значимым проявлением для большинства пациентов с БАР, поэтому у каждого пациента с ТРД необходимо повторно удостовериться в наличии именно БДР.

Действительно, среди пациентов, не ответивших на несколько курсов терапии антидепрессантами (т.е. с ТРД), вероятность наличия БАР была значительно выше по сравнению с пациентами, которым назначался всего один антидепрессант<sup>157</sup>. Более того, в год примерно у 1–3% пациентов с БДР диагноз меняется на биполярное расстройство, что подчеркивает важность повторного подтверждения диагноза во всех случаях ТРД<sup>130,158,159</sup>.

Существует множество валидированных скрининговых инструментов для выявления биполярного расстройства, например, Скрининговый опросник быстрой смены настроения (Rapid Mood Screener, RMS)<sup>160</sup>, Пациентский опросник мании (Patient Mania Questionnaire, PMQ)<sup>161</sup>, Опросник расстройств настроения (Mood Disorder Questionnaire, MDQ)<sup>162</sup> и Опросник для выявления симптомов гипомании (Hypomania Checklist-32, HCL-32)<sup>163</sup>. Хотя использование скрининговых инструментов не позволяет выставить диагноз БАР, они могут применяться в рутинной клинической практике. Положительный результат, по данным опросников, может служить основанием для более глубокой клинической оценки возможного наличия биполярного расстройства.

Помимо скрининга на биполярное расстройство необходимо диагностировать и лечить соответствующие коморбидные состояния при их наличии. К ним относятся расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ и алкоголя, тревожные расстройства, расстройства личности, а также некоторые физические заболевания, например гипотиреоз.

## Определение адекватности курса терапии

Адекватность антидепрессивной терапии определяется выбором препарата, его дозировкой, длительностью лечения и приверженностью пациента к терапии. Для подтверждения наличия ТРД необходима полная и точная характеристика фармакотерапии в прошлом и на сегодняшний день. Такая характеристика может быть получена с помощью нескольких инструментов.



Форма истории антидепрессивной терапии (Antidepressant Treatment History Form, ATHF) представляет собой инструмент сбора данных, пригодный для применения в рамках клинической практики. Изначально он был разработан для исследований ЭСТ, но впоследствии получил более широкое клиническое и исследовательское применение<sup>164</sup>. В данной форме имеются четкие критерии для оценки ответа на фармакологическую и нейростимуляционную терапию. Кроме того, она также доступна в сокращенном варианте (ATHF-Short Form, ATHF-SF)<sup>165</sup>. К другим инструментам, фиксирующим текущую и предшествующую антидепрессивную терапию, относятся Опросник ответа на антидепрессивную терапию Массачусетского главного госпиталя (Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire, ATRQ)<sup>166</sup> и Опросник терапии Maudsley (Maudsley Treatment Inventory).

Прежде всего, необходимо подтвердить целесообразность схемы терапии антидепрессантами. Хорошо известно, что в клинической практике не всегда применяются терапевтические схемы с доказанной эффективностью<sup>42</sup>. Затем нужно определить, являются ли дозировки препарата адекватными: рекомендации по дозировкам установлены для всех применяющихся антидепрессантов и указаны в соответствующих документах.

Адекватной минимальной продолжительностью курса терапии с применением антидепрессанта, необходимой для оценки ответа, обычно считается 4–6 недель при оптимальной дозировке. Тем не менее, стоит отметить, что 60% пациентов, достигших ремиссии в исследовании STAR\*D при лечении препаратами первого уровня, достигли ее после 6-й недели терапии. Следовательно, для определенной подгруппы пациентов с БДР может потребоваться более длительная минимальная продолжительность терапии<sup>167,168</sup>.

Также необходимо оценить приверженность пациентов терапии. Было неоднократно показано, что лица с БДР зачастую не являются приверженными к терапии. Пациенты, которые соблюдают менее 80% рекомендаций по приему антидепрессанта, как правило, определяются как не приверженные к терапии<sup>169</sup>. Таким образом, используя данное определение, от 30% до 50% пациентов можно считать не приверженными к терапии на ее купирующем этапе<sup>169</sup>. Оценка приверженности терапии включает подсчет количества таблеток и сообщения самих пациентов. В исследовательских работах использовались системы цифровых датчиков для фиксирования при-

верженности терапии, однако подобные системы еще не готовы для применения в клинической практике.

### Оценка результатов предыдущих курсов антидепрессантов

Определение ТРД подразумевает количественную оценку результата предшествующей терапии антидепрессантами. Однако, как уже отмечалось, большинство определений ТРД не подразумевают какой-либо общепринятой и количественно выражаемой конечной точки, по которой можно было бы определить наличие или отсутствие терапевтического ответа на антидепрессанты. Исключение составляет метод GSRD<sup>14</sup>, в котором дано однозначное определение отсутствия ответа на терапию: снижение балла по опроснику HAM-D или MADRS менее чем на 50%. На это определение может быть полезно ориентироваться в клинической практике.

Однако замечено, что у некоторых пациентов снижение общего балла по шкале MADRS всего лишь на 35% может быть связано со значительным улучшением качества жизни<sup>87</sup>, что подтверждает необходимость комплексной, многомерной оценки терапевтического ответа, зависящего не только от степени снижения выраженности начальной симптоматики<sup>86,88,89</sup>. Для учета качества жизни можно предложить использовать такой инструмент, как Индекс благополучия ВОЗ (World Health Organization-Five Well-Being Index, WHO-5)<sup>170</sup>. В общем и целом, более точная характеристика терапевтического ответа должна объединять как симптоматические показатели, так и информацию, сообщаемую самим пациентом<sup>82</sup>.

Хотя «отсутствие ответа» на один или несколько курсов терапии антидепрессантами является неотъемлемой частью всех определений ТРД, следует признать, что пока нет единого мнения о том, как именно следует определять и оценивать это «отсутствие ответа». Преодоление этого серьезного ограничения является очевидным приоритетом для будущих исследований ТРД.

### Фармакогеномное тестирование и определение концентрации антидепрессантов в крови

Имеются данные о том, что у части пациентов с БДР, страдающих ТРД, неудачный ответ на лечение может быть следствием недостаточной биодоступности принимаемого антидепрессанта, что обусловлено быстрым метаболизмом лекарственных препаратов<sup>171-174</sup>. Указывается на тесную связь аллельных вариантов генов ци-

тохромов P450-2D6 (CYP2D6) и P450-2C19 (CYP2C19) с качеством ответа на терапию антидепрессантами. В частности, скорость метаболизма по CYP2D6 может быть важным аспектом у некоторых пациентов, принимающих ТЦА и венлафаксин, а скорость метаболизма по CYP2C19 – у некоторых пациентов, принимающих ТЦА, циталопрам, эсциталопрам и сертралин<sup>17</sup>. Хотя рутинное фармакогеномное тестирование всех пациентов с ТРД не является необходимостью, в некоторых случаях, согласно предварительным данным, его применение может быть оправданно.

Кроме того, у пациентов, не отвечающих на терапию некоторыми ТЦА (например, имипрамином, дезипрамином, нортриптилином), следует контролировать концентрацию этих препаратов в крови, так как для них определены четкие терапевтические уровни/окна<sup>175-177</sup>.

### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

В данном разделе мы рассматриваем различные подходы к ведению пациентов с ТРД, к которым можно прибегнуть после выявления данного состояния. В число этих подходов входит продление текущего курса антидепрессивной терапии, смена антидепрессанта, комбинирование антидепрессантов, использование эскетамина/кетамин, нейростимуляция (Таблица 2).

Несмотря на то что эффективность психотерапии как самостоятельного метода терапии при ТРД не доказана, мы кратко рассматриваем данные о ее эффективности в сочетании с антидепрессантами. Также кратко рассмотрены доказательства эффективности других терапевтических стратегий (например, аугментация литием, тиреоидными гормонами), продемонстрировавших эффективность не столько у пациентов с ТРД, сколько у пациентов с частичным ответом на ТЦА и ИМАО.

Мы также рассматриваем данные по АВП, несмотря на то что, за исключением комбинации оланзапин – флуоксетин, эти препараты одобрены не для пациентов с ТРД, а только для пациентов с БДР с частичным ответом на основной антидепрессант.

### Продление курса приема антидепрессанта

Как упоминалось ранее, результаты исследования STAR\*D показали, что часть пациентов, ответивших на тера-

Таблица 2. Варианты ведения пациентов с терапевтически резистентной депрессией (ТРД)		
Вариант	Обоснование	Ограничение
Продление курса приема антидепрессанта	Задержка времени ответа на антидепрессанты у пациентов с ТРД	Скромная доказательная база данной стратегии. Вряд ли будет приемлемой для большей части пациентов с ТРД. Альтернативные стратегии лечения ТРД лучше изучены (например, ЭСТ, эскетамин)
Замена антидепрессанта	Применение антидепрессантов разных классов с разным механизмом действия в некоторых случаях может улучшить прогноз у пациентов с ТРД	Скромная доказательная база данной стратегии. Необходимо минимум четыре недели для оценки эффективности нового антидепрессанта
Комбинирование антидепрессантов	Может помочь купировать симптомы, не поддавшиеся терапии назначенным антидепрессантом (например, усталость, когнитивные нарушения, проблемы со сном). Может улучшить переносимость за счет противодействия побочным эффектом (например, бупропион при сексуальной дисфункции, вызванной антидепрессантом)	Ограниченная доказательная база при ТРД. Возможность возникновения лекарственного взаимодействия. Более низкая приверженность схемам с несколькими препаратами. Более высокая стоимость лечения
Кетамин	Доказана эффективность при купирующей терапии ТРД. Снижение суицидальности. Быстрое наступление симптоматического улучшения	Недостаточно данных о долгосрочной эффективности, переносимости и безопасности. Применение препарата ограничено во многих странах и юрисдикциях. Для безопасного применения требуется специально обученный персонал. Профиль долгосрочной безопасности при ТРД не установлен (например, возможны злоупотребления, может быть «стартовым препаратом» для злоупотребления другими веществами)
Эскетамин	Доказанная эффективность при купирующей и поддерживающей терапии ТРД. Снижение суицидальности. Быстрое наступление симптоматического улучшения. Большая эффективность при купирующей и поддерживающей терапии по сравнению с АВП (например, с кветиапином XR)	Применение препарата ограничено во многих странах и юрисдикциях. Стоимость приобретения препарата. При ТРД рекомендовано назначение только в сочетании с основным антидепрессантом
Антипсихотики второго поколения (АВП)	Доступность препаратов и возможность плавного наращивания дозы. Доказательная база для комбинации оланзапина и флуоксетина	За исключением комбинации оланзапин – флуоксетин препараты изучались у пациентов с частичным ответом, а не с ТРД. Возможные проблемы с переносимостью в краткосрочной и долгосрочной перспективе
Электросудорожная терапия (ЭСТ)	Высокоэффективный метод для купирующей и поддерживающей терапии ТРД. На основании имеющихся данных можно предположить не меньшую эффективность по сравнению с внутривенным введением кетамина. Эффективность у пациентов с ТРД разных возрастных групп	Относительная недоступность во многих условиях. Для многих пациентов с ТРД этот метод стигматизирован и неприемлем. Возможные проблемы с переносимостью (например, нарушения памяти)
Повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция	Доказана эффективность при ТРД. Более приемлемый метод для пациентов, чем ЭСТ. Ускоренный протокол демонстрирует значительное улучшение симптоматики в течение одной недели. Лучшая по сравнению с ЭСТ переносимость (т.е. не наблюдаются стойкие когнитивные нарушения)	Относительная недоступность во многих странах и юрисдикциях. Уступает ЭСТ при использовании стандартных, неускоренных протоколов. Недостаточно данных по долгосрочной перспективе при ТРД
Стимуляция блуждающего нерва	Доказанная эффективность при ТРД у пациентов с большим опытом отсутствия ответа на антидепрессанты. Не требует применения ежедневно	Недоступна в большинстве стран мира. Сложность процедуры ограничивает возможность наращивания интенсивности. Осложнения, связанные с имплантацией стимулятора. Стоимость терапии
Психотерапия	Данные подтверждают эффективность в качестве сопутствующего метода терапии при ТРД. Возможность воздействия на коморбидные состояния. Облегчение стратегий совладания с болезнью, что улучшает восприятие своего состояния пациентами. Приемлемый метод для большинства пациентов с ТРД. Возможность индивидуализации терапии, направленной на достижение конкретных терапевтических результатов	Недостаточная доступность терапии или прошедших соответствующее обучение психотерапевтов. Низкая приверженность. Недостаточная доказательная база в качестве самостоятельного метода терапии ТРД

пию первого уровня, сделали это лишь после 6-й недели. В систематическом обзоре доступных исследований была предпринята попытка оценить вероятность ответа в течение 5–8 недель и 9–12 недель у пациентов с БДР, не ответивших на терапию после 4 недель<sup>178</sup>. Было установлено, что примерно 20% пациентов с БДР, не ответивших на терапию в первые четыре недели, ответили на нее в период с 5-й по 8-ю неделю, а также у 10% пациен-

тов терапевтический ответ сформировался с 9-й по 12-ю неделю терапии<sup>178</sup>.

Тем не менее, не доказано, приводит ли к сколько-нибудь значительному повышению вероятности успеха терапии продление приема антидепрессантов у пациентов с ТРД. Кроме того, пациенты с депрессией предпочитают более быстрое развитие антидепрессивного эффекта, поэтому продление минимального курса приема антидепрессантов для оценки эффективно-

сти еще на один-два месяца вряд ли будет приемлемой стратегией для большинства лиц с ТРД<sup>92</sup>.

### Смена антидепрессанта

Данные метаанализа в отношении того, повышает ли смена антидепрессанта вероятность достижения терапевтического ответа при ТРД, неоднозначны<sup>179,180</sup>. Существует отдельная концепция, оправдывающая смену

класса антидепрессантов, заключающаяся в «расширении спектра действия». Например, у пациента, которому назначен СИОЗС и который продолжает испытывать изнуряющую ангедонию, усталость и психомоторную заторможенность, может наступить значительное улучшение при переходе на антидепрессант с другим механизмом действия<sup>181,182</sup>.

В целом смена антидепрессантов может рассматриваться в некоторых случаях ТРД, при этом новый препарат не должен быть из того же класса, что и предыдущий.

### Комбинирование антидепрессантов

Пациенты с ТРД часто получают комбинацию антидепрессантов, однако соответствующих исследований эффективности данной стратегии было проведено довольно мало<sup>183-187</sup>.

Результаты метаанализа подтвердили эффективность присоединения к терапии мirtазапина или бупропиона у пациентов на «ранней стадии» ТРД (т.е. при отсутствии ответа на один адекватный курс фармакологической или психологической антидепрессивной терапии)<sup>188</sup>. Как уже отмечалось ранее, 2-й уровень терапии (т.е. при ТРД) в рамках исследования STAR\*D включал семь возможных стратегий смены/аугментации терапии у взрослых пациентов с непсихотической депрессией, не достигших ремиссии на терапии циталопрамом. Три варианта аугментации включали применение бупропиона, бупропиона и когнитивной психотерапии. Доля пациентов, достигших ремиссии на фоне аугментации терапии циталопрамом с применением бупропиона, составила 39,0%, в то время как при замене циталопрама на бупропион замедленного высвобождения – всего 25,5%<sup>33</sup>.

Недавний метаанализ показал, что комбинация альфа-2 рецепторов (например, мirtазапин, миансерин, тразодон) с СИОЗС превосходит по эффективности монотерапию у пациентов с депрессией, в число которых также входят пациенты с ТРД. Тем не менее, неоднородный состав изученных выборок пациентов не позволяет однозначно интерпретировать этот вывод<sup>189</sup>.

В целом, данные, подтверждающие эффективность стратегии комбинирования антидепрессантов у пациентов с ТРД, остаются весьма скромными.

### Кетамин/эскетамин

Было установлено, что внутривенное введение рацемического кетамина приводит к стремительному сниже-

нию выраженности депрессивной симптоматики и суицидальных мыслей у взрослых пациентов с ТРД, а его эффективность подтверждена на выборках пациентов в реальной клинической практике. При этом клинически значимый эффект отмечался как при однократном, так и при многократном введении<sup>190-193</sup>. Интраназальный спрей эскетамин в сочетании с приемом антидепрессанта также продемонстрировал клинически значимую эффективность у пациентов с ТРД. В отличие от кетамина, вводимого внутривенно, имеются данные, демонстрирующие долгосрочную (т.е. более 3 лет) безопасность и переносимость эскетамин<sup>194,195</sup>.

Анализ отдельных составляющих депрессии показывает, что кетамин и эскетамин значительно облегчают не только общую симптоматику ТРД, но и те моносимптомы, которые особенно часто встречаются в структуре ТРД, например, ангедонию<sup>196-199</sup>. Данные метаанализов также указывают на то, что методы терапии, воздействующие на глутаматергическую систему у пациентов с ТРД, могут превосходить по эффективности антипсихотики<sup>200,201</sup>.

В 2019 году FDA одобрило применение интраназального спрея кетамина в сочетании с антидепрессантами у взрослых пациентов с ТРД, а затем его применение одобрили и другие регулирующие органы (например, ЕМА). В отношении кетамина и/или его производных, вводимых другими способами, имеется меньше данных<sup>191</sup>. Более того, одновременное применение кетамина и психологических вмешательств (терапия «с поддержкой кетамин») недостаточно изучено и поэтому не может быть на сегодняшний день рекомендовано для лечения ТРД<sup>202</sup>.

Результаты недавнего исследования ESCAPE-TRD свидетельствуют о том, что интраназальный эскетамин в сочетании с антидепрессантом значительно эффективнее кветиапина XR при ТРД, частота ремиссии к 8-й неделе составила 27,1% против 17,6% ( $p=0,003$ )<sup>203</sup>. Отмечалось ее увеличение после достижения первичной конечной точки в обеих группах, причем доля пациентов, достигших ремиссии к 32-й неделе, была значимо больше в группе интраназального эскетамин по сравнению с группой кветиапина XR (55% против 37%,  $p<0,001$ )<sup>203</sup>.

Предварительные данные свидетельствуют о том, что эффективность кетамина, вводимого внутривенно, у пациентов с ТРД, не ответивших на нейростимуляцию (т.е. ЭСТ или рТМС), не хуже, чем у пациентов с

ТРД, не проходивших данную терапию<sup>204</sup>. Имеющиеся сведения указывают на большую эффективность кетамина/эскетамин при купирующей терапии ТРД у пациентов с большей степенью резистентности к антидепрессантам<sup>205</sup>.

Существует ряд возможных проблем, которые могут возникнуть при длительном приеме кетамина/эскетамин. К ним можно отнести возможность злоупотребления и нецелевого использования, изменение толерантности и формирование синдрома отмены. Отмечается негативное влияние на функцию печени и токсическое воздействие на почки и/или мочеполовую систему<sup>206</sup>. Предполагается, что риски, связанные с вышеуказанными вопросами безопасности приема препарата, будут ниже при применении кетамина/эскетамин под наблюдением врача в соответствии с принципами надлежащей клинической практики<sup>205</sup>.

### Антипсихотики второго поколения

Единственным АВП, эффективность которого оценивалась у пациентов, не ответивших на два или более предшествующих курса антидепрессантов (т.е. у пациентов с ТРД), является оланзапин в фиксированной комбинации с флуоксетином<sup>207-209</sup>. Другие АВП, изучавшиеся при БДР (арипипразол, брекспипразол, карипразин, рисперидон и кветиапин XR), изучались только у пациентов с частичным ответом по крайней мере на один антидепрессант<sup>187,201,210-224</sup>.

Сравнительные исследования эффективности АВП в качестве адъювантов терапии антидепрессантами в рамках ТРД отсутствуют, равно как и данные по возможности долгосрочной профилактики рецидивов. Кроме того, отсутствуют данные по долгосрочной перспективе применения АВП, в отличие от кетамина, эффективность и безопасность которого при многолетнем употреблении была установлена<sup>225</sup>. Ограничения долгосрочного применения АВП при БДР связаны с проблемами переносимости и безопасности препаратов (например, метаболической дисрегуляции, увеличением массы тела и экстрапирамидными побочными эффектами)<sup>225</sup>.

В сравнительно небольшом числе исследований сравнивается эффективность стратегии аугментации антидепрессанта антипсихотиком и комбинирования нескольких антидепрессантов пациентов с недостаточным ответом на антидепрессанты. Исследование аугментации и смены терапии для улучшения исхода депрессии VA (VA



Augmentation and Switching Treatments for Improving Depression Outcomes, VAST-D) представляло собой многоцентровое, рандомизированное, слепое, параллельное исследование пациентов с депрессией, не ответивших по крайней мере на один курс антидепрессанта<sup>226</sup>. Участники случайным образом распределялись в группу с одним из трех подходов к терапии: переход на бупропион пролонгированного действия (бупропион SR), аугментация текущей терапии бупропионом SR или аугментация текущей терапии арипипразолом. Частота ремиссии к 12-й неделе исследования была значимо выше в группе арипипразола (28,9%) по сравнению с группой замены на бупропион SR (22,3%), но не в группе аугментации бупропионом (26,9%). Доля пациентов, ответивших на терапию, была значимо выше в группе арипипразола (74,3%), чем в группах монотерапии бупропионом SR и аугментации бупропионом SR (62,4% и 65,6% соответственно)<sup>226</sup>.

Результаты исследования VAST-D подтверждают и доказывают эффективность и переносимость АВП у пациентов с БДР с частичным ответом на антидепрессанты. Как уже отмечалось ранее, данные о применении АВП при ТРД недостаточно. Однако результаты исследования ESCAPE-TRD все же указывают на большую эффективность интраназального эскетамина над кветиапином XR.

## Нейростимуляция

Нейростимуляционные методы лечения, применяемые при ТРД, включают стимуляцию блуждающего нерва (СБН), ЭСТ, рТМС, магнитную судорожную терапию, глубокую стимуляцию мозга и транскраниальную стимуляцию постоянным током<sup>227-233</sup>.

СБН доказала свою эффективность у пациентов с ТРД более высокой степени (т.е. ранее применявших четыре и более антидепрессанта). Кроме того, была продемонстрирована стойкость эффекта при поддерживающей терапии<sup>234-236</sup>. FDA одобрило применение СБН у пациентов с ТРД, имеющих в анамнезе не менее четырех неудачных курсов антидепрессантов.

ЭСТ является хорошо зарекомендованным себя методом терапии ТРД, при этом средний показатель ремиссии при применении ЭСТ у пациентов с депрессией по результатам открытого исследования составляет 48%<sup>237</sup>. При этом эффективность может быть выше и у пациентов с психотической депрессией. Многие модифицированные протоколы ЭСТ так же эффективны при ТРД, как и стандартные протоколы, но при этом обладают

лучшей переносимостью (например, при применении билатеральной ЭСТ с применением коротких импульсов в сравнении с правосторонней униполярной ЭСТ с применением ультракоротких импульсов).

Результаты большого числа систематических обзоров и метаанализов подтверждают эффективность рТМС при ТРД<sup>233</sup>. Также выявлено, что большая тяжесть начальной симптоматики и большее число предшествующих неудачных курсов антидепрессантов ассоциированы с меньшей эффективностью рТМС<sup>239-243</sup>. Соотношение эффективности и экономических затрат рТМС у взрослых с ТРД, возможно, является более высоким по сравнению с ЭСТ. Имеющиеся данные также показывают, что ЭСТ может быть более эффективна, чем обычная рТМС, в качестве купирующей и профилактической терапии<sup>244-246</sup>.

В настоящее время тестируются новые методы транскраниальной магнитной стимуляции, в частности прерывистая стимуляция тета-вспышками (пТВС), эффективность которой доказана у взрослых пациентов с ТРД<sup>247,248</sup>. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) было установлено, что пятидневный ускоренный высокодозный протокол пТВС с магнитно-резонансной томографией (МРТ), направленной на визуализацию функциональных связей (Стэнфордская нейромодуляционная терапия, СНТ), приводит к значимому улучшению на протяжении четырех недель после окончания протокола. При этом значительный положительный эффект отмечался у пациентов, прошедших, в среднем, пять неудачных курсов антидепрессантов<sup>249</sup>. Метод СНТ недавно был одобрен FDA для применения при ТРД.

Кроме того, результаты РКИ подтвердили эффективность магнитной судорожной терапии, а результаты ряда других исследований свидетельствуют о длительном сохранении эффекта<sup>250,251</sup>. Кокрейновский обзор не выявил существенных различий между эффективностью магнитной судорожной терапии и ЭСТ у взрослых пациентов с ТРД<sup>252</sup>.

Результаты РКИ не подтвердили эффективность глубокой стимуляции мозга при ТРД по сравнению с «плацебо»-процедурами<sup>253-257</sup>. Транскраниальная стимуляция постоянным током, изучавшаяся в рамках нескольких РКИ, была ассоциирована с разными терапевтическими исходами у взрослых при ТРД. Это может объясняться тем, что в данные исследования включались пациенты с широким спектром пациентов: от не получа-

вших терапию до пациентов, не ответивших на ЭСТ<sup>258</sup>.

Таким образом, из перечисленных выше методов нейростимуляции взрослым пациентам с ТРД рекомендуются ЭСТ, рТМС, СБН и СНТ. Несмотря на отсутствие данных по сравнению между собой доказанных методов терапии ТРД по эффективности, предварительные данные свидетельствуют о том, что ЭСТ может быть не менее эффективным методом, чем внутривенные введения кетамина у взрослых пациентов с ТРД<sup>259</sup>.

## Психотерапевтические интервенции

Существует множество причин для рассмотрения возможности применения психотерапии у пациентов с ТРД. Так, результаты ряда исследований указывают на предпочтительность психотерапии по сравнению с фармакотерапией для большинства пациентов с депрессией<sup>260,261</sup>. Остаточные симптомы и коморбидные состояния у лиц с ТРД часто поддаются психологическим методам воздействия. Сочетание психотерапии и фармакотерапии является комбинацией с доказанной эффективностью, способствует обучению технике фасилитации, формированию механизмов копинга и адаптационного поведения, что объединяется с предполагаемыми биологическими механизмами действия антидепрессантов<sup>262</sup>. Наконец, у пациентов со стойкой депрессией и пережитым травматическим опытом, часто встречающимся при ТРД, отмечается значительный ответ на психотерапевтические интервенции<sup>264</sup>.

Несмотря на обоснованность применения психотерапии при ТРД, данные, подтверждающие ее эффективность в качестве единственного метода терапии ТРД, ограничены<sup>265,266</sup>. Однако имеющиеся сведения подтверждают эффективность психотерапии в качестве дополнительного метода у пациентов с ТРД<sup>267-271</sup>.

К наиболее изученным подходам относятся когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), интерперсональная психотерапия и когнитивная терапия на основе осознанности (mindfulness-based cognitive therapy)<sup>272</sup>. Данные метаанализов показали, что психотерапия в дополнение к стандартным методам терапии обладает значимым умеренным размером эффекта ( $g$  Хеджеса = 0,42) по сравнению с только стандартной терапией ТРД<sup>272</sup>.

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что психотерапия по протоколу эффективна у пациентов с ТРД в сочетании с антидепрессантами. Данные об эффективности

этой комбинации у пациентов, не ответивших на большее количество препаратов и/или на ЭСТ, недостаточно. Предпочтение пациентам, возможность поддержки методики цифровыми решениями, а также эффективность в качестве терапии коморбидных состояний (например, тревожных расстройств) являются дополнительными аргументами в пользу применения психотерапии у пациентов с ТРД. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у взрослых пациентов с ТРД применение КПТ может обеспечить продление эффекта купирующей терапии кетамин<sup>202</sup>.

Тем не менее, в недавнем европейском исследовании, включавшем только пациентов, чье состояние соответствовало четким критериям ТРД, не удалось доказать эффективность психотерапии в качестве вспомогательного метода<sup>266</sup>. По всей видимости, эффективность психотерапии сильно зависит от особенностей пациента и от конкретного типа психотерапевтического вмешательства.

## ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Значимая нагрузка ТРД на общественное здравоохранение является стимулом для разработки новых методов персонализированной терапии для данной категории пациентов. Следует отметить, что в большинство клинических испытаний новых препаратов для лечения БДР не включаются пациенты с ТРД, особенно те, которые в текущем эпизоде не ответили на значительное число антидепрессантов, ЭСТ или внутривенное введение кетамина.

В последнее время в качестве перспективного метода терапии ТРД большое внимание привлекает класс препаратов, не совсем корректно называемых психоделиками<sup>273</sup>. Предварительные данные свидетельствуют о том, что применение псилоцибина в сочетании с психотерапией может обеспечить быстрое и, возможно, длительное облегчение симптомов у пациентов с ТРД. В частности, было проведено двойное слепое исследование фазы 2, в котором пациенты с ТРД вместе с психологической поддержкой случайным образом получали однократную дозу псилоцибина в размере 25 мг, 10 мг или 1 мг (контроль)<sup>274</sup>. Все пациенты до включения в исследование не ответили как минимум на два курса лечения. Участники, принявшие дозу 25 мг (но не участники, принявшие 10 мг), продемонстрировали значимо большее среднее изменение

(по методу наименьших квадратов) симптоматики к 3-й неделе исследования по сравнению с участниками, принимавшими дозу 1 мг. Показатели ответа и ремиссии для участников, получивших дозу 25 мг, составили 37% и 29% соответственно<sup>274</sup>.

Стоит отметить, что в имеющихся на сегодняшний день контролируемых исследованиях псилоцибина при ТРД есть ряд методологических проблем. Несомненно, на полученные результаты влияют имеющие место разослепленности и ожидание определенного результата. Кроме того, психотерапевтическое вмешательство в данных исследованиях было обязательным в процессе приема психоделика. Тем не менее, результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) псилоцибина послужили основой для дальнейшего исследования этого препарата в клинических исследованиях фазы 3.

Устранение психотерапевтического компонента в психоделической терапии хотя и будет неточным, но должно стать необходимым мероприятием для полноценной интерпретации результатов исследований и создания соответствующих рекомендаций по лечению и применению. Кроме того, психотерапевтические методики, которые в настоящее время используются при приеме психоделиков, на сегодняшний день не имеют доказательных стандартизированных протоколов.

Также в настоящее время исследуются в рамках ТРД такие препараты, как литий, тиреотропный гормон, бупропион, L-метилфолат, S-аденозилметионин, противовоспалительные средства (например, ингибиторы ЦОГ-2, миноциклин, статины, антагонисты фактора некроза опухоли альфа), зуралон и комбинация декстрометорфана с бупропионом<sup>276-280</sup>. Имеющиеся данные об эффективности лития и тиреоидных гормонов в основном относятся к их комбинации с ТЦА и ИМАО у пациентов с частичным ответом на эти препараты. К препаратам, которые изучались при ТРД и показали свою неэффективность, относятся пиндолол и бупренорфин<sup>281,282</sup>.

Несмотря на широкое распространение назначения множества психотропных препаратов пациентам с ТРД не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (off-label), отсутствуют строгие исследования с большой выборкой, подтверждающие эффективность какой-либо из вышеперечисленных стратегий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов, отвечающих критериям БДР и имеющих доступ к вы-

сокачественной медицинской помощи, основанной на непрерывном изменении симптомов и оценке состояния пациента на каждом этапе терапии, не менее 30% будут отвечать критериям ТРД. Эта оценка получена на основе результатов исследований эффекта и эффективности терапии. Настоящая распространенность ТРД неизвестна, но можно предположить, что она будет выше из-за трудности диагностики, сложной клинической картины и проблем с доступом к медицинской помощи<sup>283</sup>.

Что касается сложной картины состояния, стоит отметить, что большинство лиц с ТРД, встречающихся в клинической практике, не подходят для участия в большинстве клинических исследований в силу особенностей картины заболевания (например, тяжести, количества предыдущих эпизодов, суицидальности), наличия коморбидных состояний и особенностей прошлой терапии<sup>13,284</sup>.

Было предложено несколько определений ТРД, которые были рассмотрены в нашей работе. Отсутствие универсального определения ТРД является препятствием для развития фундаментальных и трансляционных исследований, а также для поиска новых, инновационных и высокоточных методов терапии. Кроме того, более точное и валидное определение ТРД будет способствовать принятию более корректных решений как в клинической практике, так и в области государственной политики. Например, решение включать или не включать возмещение затрат на терапию ТРД в условия страхования имеет решающее значение для доступа к терапии. Однако существование множества определений ТРД ограничивает возможность единого решения данной проблемы. Соответственно, в каждой юрисдикции принимаются свои нормотворческие решения о включении терапии ТРД в список услуг, стоимость которых подлежит возмещению. С клинической точки зрения отсутствие универсального определения ТРД приводит к неоднородности в выборе терапевтической стратегии. Эта неоднородность также отражена в руководствах по клинической практике лечения БДР, которые содержат различные рекомендации по выбору и последовательности методов терапии ТРД.

Существует некоторый консенсус, что отсутствие клинически значимого улучшения при приеме как минимум двух антидепрессантов должно быть отражено в любом рабочем определении ТРД. Кроме того, необходимо предусмотреть количественную конечную точку, определяющую отсутствие ответа. Универсальное и об-

основанное определение ТРД для использования в клинической практике должно также включать параметры, отражающие субъективный опыт пациента, психосоциальные функционирование, а также дименсиональные характеристики (например, ангедонию)<sup>285</sup>.

Связанное с ТРД, но все же обособленное понятие DTD представляется более соответствующим условиям реальной клинической практики, а также субъективному восприятию пациента на терапию<sup>94,286</sup>. Существует мнение, что концепция ТРД потенциально стигматизирующая, так как может быть истолкована как обвинение самого пациента. DTD же представляет собой безоценочный и более прагматический и пациент-центрированный подход к определению терапевтических мишеней<sup>84</sup>. Конструкт DTD может служить полезной основой для дальнейших попыток определения ТРД.

Вариабельность ответа на антидепрессанты является общепризнанным фактом<sup>287</sup>. Известно, что на терапевтический ответ может влиять сочетание социально-демографических и клинических факторов. Практикующим специалистам рекомендуется выявлять модифицируемые факторы, ослабляющие ответ на антидепрессанты антидепрессантов, и выделять ресурсы на их устранение. В частности, отсутствие приверженности терапии, неграмотность в отношении болезни и лечения, стигма и отношение к терапии поддаются изменению с помощью психообразовательных мероприятий и, возможно, поддержки близких<sup>73</sup>.

Кроме того, коморбидные психиатрические и соматические заболевания не только ослабляют ответ на антидепрессивную терапию, но и могут быть следствием ТРД. Целенаправленное лечение сопутствующих заболеваний одновременно с терапией симптомов депрессии может не только улучшить результаты лечения, но и снизить затраты и нагрузку на систему здравоохранения у пациентов с БДР. Кроме того, внедрение в повседневную практику результатов проведенных исследований при соблюдении принципов доказательной медицины является на сегодняшний день приоритетной задачей в области лечения БДР.

Доказательными терапевтическими опциями для пациентов, не ответивших на один курс антидепрессанта, являются некоторые препараты из группы АВП, рТМС и психотерапии (в комбинации). Для пациентов с ТРД (не ответивших на несколько антидепрессантов) наиболее доказано применение кетамина, эскетамина, присоеди-

нение психотерапии, ЭСТ и рТМС. Психотерапевтические вмешательства в сочетании с антидепрессантами могут обеспечить частичное облегчение симптомов у пациентов с ТРД, однако их эффективность в качестве монотерапии не доказана. Комбинирование и смена антидепрессантов, оптимизация дозы и использование ряда стратегий аугментации (например, литием, тиреоидными гормонами) имеют неоднозначную доказательную базу<sup>288</sup>.

Наиболее доказательной стратегией для купирования и поддерживающей терапии у пациентов с ТРД является комбинация антидепрессанта и интраназального эскетамина. Помимо того, что этот препарат продемонстрировал свою эффективность в купировании ТРД, также доказана его противорецидивная активность, переносимость и безопасность. При этом имеются данные о результатах поддерживающей терапии препаратом на протяжении более чем трех лет. Рацемический кетамин, вводимый внутривенно, также продемонстрировал значимый быстрый антидепрессивный эффект, в основном в исследованиях влияния однократного введения. Тем не менее существует относительно небольшое количество контролируемых исследований, в которых продемонстрирована эффективность курсового применения внутривенного кетамина в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ТРД<sup>289</sup>.

Результаты сравнения эффективности интраназального эскетамина и ЭСТ при ТРД пока неизвестны, однако такие исследования в настоящее время проводятся. Предварительные данные свидетельствуют о том, что ЭСТ может не уступать по эффективности внутривенной терапии рацемическим кетамином при купировании ТРД<sup>259</sup>. Ожидается, что результаты крупных и тщательно контролируемых исследований, сравнивающих внутривенное введение кетамина с ЭСТ, послужат дополнительным подспорьем для принятия решения и позволят сформулировать рекомендации по последовательности применения терапевтических подходов при ТРД<sup>259</sup>.

Среди потенциальных новых методов терапии ТРД наибольшее внимание исследователей, СМИ и общественности привлекли психоделики. Имеющиеся данные по псилоцибину свидетельствуют о быстром развитии и продолжительности эффекта в хорошо охарактеризованных выборках пациентов с ТРД. Пока остающиеся без ответа вопросы о роли психотерапевтического компонента при приеме псилоцибина имеют не только концептуальное и клиническое значение, но и являются критически важными для

дальнейшей практической реализации.

Перспективным направлением будущих исследований в области фармакотерапии является изучение возможности применения производных кетамина или других глутаматергических препаратов при ТРД. Также в настоящее время изучаются ГАМК-ергические средства (например, зуранолон), модуляторы опиоидных рецепторов, антагонисты орексина, модуляторы ионных каналов с напряжением, противовоспалительные средства, а также средства, направленные на клеточные метаболические процессы<sup>290</sup>.

Признано, что ТРД – это недостаточно изученная группа пациентов с непропорционально высокой заболеваемостью и смертностью. Методы терапии с новым механизмом действия, демонстрирующие значимый эффект, могут получить статус «прорыва» от FDA, что будет стимулировать открытие и разработку новых методов лечения в этой области.

Идентификация биомаркеров и биологических коррелятов, ассоциированных с ТРД, является важным направлением будущих исследований. Как было упомянуто в данном обзоре, предварительные данные свидетельствуют об обоснованности фармакогеномного тестирования у пациентов с ТРД, особенно в случаях плохой переносимости лекарств. Тем не менее, оно не может быть рекомендовано в качестве рутинного метода исследования для всех пациентов с ТРД. Ожидается, что фармакогеномика будет развиваться, как и возможно вычислительного анализа мультиомных данных. Это позволит выявить нейробиологические механизмы формирования ТРД, а также потенциально стратифицировать пациентов и разработать высокоточные методы терапии с потенциалом применения в клинических условиях.

Цифровая психиатрия охватывает такие аспекты, как оказание медицинской помощи, наблюдение за течением заболевания, методики совладания с заболеванием и его лечение<sup>291-294</sup>. В настоящее время ведется множество коммерческих и академических разработок, направленных на выявление цифровых терапевтических методик, которые возможно будет применить у пациентов с ТРД.

В ближайшее десятилетие можно с полным основанием ожидать одобрения на законодательном уровне инновационных фармакологических препаратов, направленных на патофизиологические механизмы депрессии. Все вышесказанное, наряду с достижениями в области цифровой психологической помощи и улучшениями протоко-



лов нейростимуляции (в частности, ускоренными протоколами рТМС), дает надежду на улучшение общих исходов лечения и повышение экономической эффективности помощи пациентам с ТРД.

В ближайшем будущем вряд ли удастся ликвидировать значительное бремя ТРД для общественного здравоохранения, однако можно с полным основанием ожидать, что доля людей с изнурительными симптомами депрессии и неудовлетворенностью лечением будет снижаться. Этого можно достичь при успешном целенаправленном воздействии на модифицируемые факторы, устранении пробела между результатами исследований и клинической практикой, а также при быстром внедрении инноваций в различных терапевтических направлениях.

#### Библиография

- Herrman H, Patel V, Kieling C et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2022;399: 957-1022.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- Goldberg JF, Nasrallah HA. Major depression is a serious and potentially fatal brain syndrome requiring pharmacotherapy or neuromodulation, and psychotherapy. *Psychol Med* 2022;52:1423-5.
- Reynolds CF 3rd, Jeste DV, Sachdev PS et al. Mental health care for older adults: recent advances and new directions in clinical practice and research. *World Psychiatry* 2022;21:336-63.
- Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J et al. Economic impact of treatment-resistant depression: a retrospective observational study. *J Affect Disord* 2021; 295:578-86.
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord* 2020; 277:55-64.
- Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Research challenges in chronic diseases: difficult to treat depression. *Brain Stimul* 2021;14:1708-52.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 2014;156:1-7.
- Brown S, Rittenbach K, Cheung S et al. Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry* 2019;64:380-7.
- Henssler J, Kurschus M, Franklin J et al. Long-term acute-phase treatment with antidepressants, 8 weeks and beyond: a systematic review and metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79:15r10545.
- Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
- Bartova L, Dold M, Kautzky A et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:427-48.
- Vieta E, Alonso J, Pérez-Sola V et al. Epidemiology and costs of depressive disorder in Spain: the EPICO study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021; 50:93-103.
- Kasper S. Is treatment-resistant depression really resistant? *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;58: 44-6.
- Zhdanova M, Pilon D, Ghelert I et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021;82: 20m13699.
- Souery D, Oswald P, Massat I et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-70.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD results. <http://ghdx.healthdata.org>.
- McIntyre RS, Prieto R, Schepman P et al. Healthcare resource use and cost associated with timing of pharmacological treatment for major depressive disorder in the United States: a real-world study. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2169-77.
- McIntyre RS, Millson B, Power GS. Burden of treatment resistant depression (TRD) in patients with major depressive disorder in Ontario using Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) databases: economic burden and healthcare resource utilization. *J Affect Disord* 2020;277:30-8.
- Sussman M, O'sullivan AK, Shah A et al. Economic burden of treatment-resistant depression on the U.S. health care system. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:823-35.
- Jensen KJ, Gronemann FH, Ankarfeldt MZ et al. Healthcare resource utilization in patients with treatment-resistant depression – A Danish national registry study. *PLoS One* 2022;17:e0275299.
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G et al. Realworld evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: healthcare resource utilization. *J Affect Disord* 2022;298: 442-50.
- Rathod S, Denee T, Eva J et al. Health-related quality of life burden associated with treatment-resistant depression in UK patients: quantitative results from a mixed-methods non-interventional study. *J Affect Disord* 2022;300:551-62.
- Gillain B, Degraeve G, Dreesen T et al. Real-world treatment patterns, outcomes, resource utilization and costs in treatment-resistant major depressive disorder: PAT-TERN, a retrospective cohort study in Belgium. *Pharmacoecoon Open* 2022;6:293-302.
- Perrone V, Sangiorgi D, Andretta M et al. Healthcare resource consumption and related costs of patients estimated with treatment-resistant depression in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13:629-35.
- Lynch FL, Dickerson JF, O'Keeffe-Rosetti M et al. Understanding the relationship between depression symptom severity and health care costs for patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2022;83:21m13976.
- Olfson M, Amos TB, Benson C et al. Prospective service use and health care costs of Medicaid beneficiaries with treatment-resistant depression. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:226-36.
- Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G et al. Definition of treatment-resistant depression in the Medicare population. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2018.
- Wiles NJ, Thomas L, Turner N et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: follow-up of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3:137-44.
- Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl.8):17-25.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
- Chan VK, Cheung EC, Chan SS et al. Mortality-causing mechanisms and healthcare resource utilisation of treatment-resistant depression: a six-year population-based cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022;22:100426.
- Denee T, Kerr C, Eva J et al. The impact of treatment-resistant depression on the lives of carers: a mixed-methods study. *J Affect Disord* 2022; 325:194-205.
- Mann JJ, Michel CA, Auerbach RP. Improving suicide prevention through evidence-based strategies: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2021; 178:611-24.
- Brydges CR, Bhattacharyya S, Dehkordi SM et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression. *Brain Behav Immun* 2022;102:42-52.
- McIntyre RS. Surrogate markers of insulin resistance in predicting major depressive disorder: metabolism metastasizes to the brain. *Am J Psychiatry* 2021;178:885-7.
- Armbrecht E, Shah R, Poorman GW et al. Economic and humanistic burden associated with depression and anxiety among adults with noncommunicable chronic diseases (NCCDs) in the United States. *J Multidiscip Healthc* 2021;14:887-96.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:257-64.
- McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubbu R et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depres-

- sive disorder and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:163-9.
42. Lee Y, Brietzke E, Cao B et al. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2020;98:683-97H.
  43. Cleare A, Pariante CM, Young AH et al. Evidencebased guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525.
  44. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-60.
  45. Bauer M, Severus E, Möller HJ et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166-76.
  46. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ et al. International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl. E1): e08.
  47. McIntyre RS, Suppes T, Tandon R et al. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:703-13.
  48. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. <https://www.nice.org.uk>.
  49. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395-7.
  50. McIntyre RS, Alda M, Baldessarini RJ et al. The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2022;21:364-87.
  51. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
  52. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Major depressive disorder: developing drugs for treatment. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2018.
  53. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression – Scientific guideline. Amsterdam: European Medicines Agency, 2018.
  54. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl.13): 23-9.
  55. Thase ME, Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1081-97.
  56. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry* 2018;18:100.
  57. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K et al. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry* 2009;70:952-7.
  58. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC et al. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012; 201:369-75.
  59. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
  60. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
  61. Peeters FPML, Ruhe HG, Wichers M et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *J Affect Disord* 2016;205:365-71.
  62. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
  63. Sforzini L, Worrell C, Kose M et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Mol Psychiatry* 2022;27:1286-99.
  64. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The impact of (the concept of) treatment-resistant depression: an opinion review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:85-92.
  65. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N et al. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014;26:222-32.
  66. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry* 2017;74:9-10.
  67. McAllister-Williams RH, Christmas DMB, Cleare AJ et al. Multiple-therapy-resistant major depressive disorder: a clinically important concept. *Br J Psychiatry* 2018;212:274-8.
  68. Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO et al. Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e051918.
  69. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004;49(Suppl.1):10-16S.
  70. Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:109-18.
  71. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report. *Psychol Med* 2010;40:41-50.
  72. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30:515-27.
  73. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS et al. Frequency of use and perceived helpfulness of wellness strategies for bipolar and unipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2018;30:296-304.
  74. IsHak WW, Steiner AJ, Klimowicz A et al. Major depression comorbid with medical conditions: analysis of quality of life, functioning, and depressive symptom severity. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:8-25.
  75. IsHak WW, Mirocha J, James D et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:51-60.
  76. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:115-21.
  77. IsHak WW, James DM, Mirocha J et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:160-9.
  78. IsHak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). *J Affect Disord* 2013;151:59-65.
  79. 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.
  80. de Menezes Galvão AC, Almeida RN, de Sousa GM Jr et al. Pathophysiology of major depression by clinical stages. *Front Psychol* 2021;12:641779.
  81. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021; 20:283-93.
  82. Kessler RC, Kazdin AE, Aguilar-Gaxiola S et al. Patterns and correlates of patient-reported helpfulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 2022;21:272-86.
  83. Lundberg J, Cars T, Lööv SÅ et al. Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study. *JAMA Psychiatry* 2023;80: 167-75.
  84. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med* 2022;52:419-32.
  85. Zhang C, Virani S, Mayes T et al. Toward a definition of "no meaningful benefit" from antidepressant treatment: an equipercentile analysis with cross-trial validation across multiple rating scales. *J Clin Psychiatry* 2022;83:21m14239.
  86. Turkoz I, Alphas L, Singh J et al. Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 2021;143:253-63.
  87. Conway CR, Kumar A, Xiong W et al. Chronic vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79:18m12178.

88. Morrens J, Mathews M, Popova V et al. Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to assess response to antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:1127-32.
89. McIntyre RS, Lipsitz O, Lui LMW et al. The meaningful change threshold as measured by the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology in adults with treatment-resistant major depressive and bipolar disorder receiving intravenous ketamine. *J Affect Disord* 2021;294:592-6.
90. Demyttenaere K, Kiekens G, Bruffaerts R et al. Outcome in depression (I): why symptomatic remission is not good enough. *CNS Spectr* 2021; 26:393-9.
91. Demyttenaere K, Kiekens G, Bruffaerts R et al. Outcome in depression (II): beyond the Hamilton Depression Rating Scale. *CNS Spectr* 2021;26: 378-82.
92. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2019; 243:116-20.
93. McAllister-Williams RH, Aaronson ST, Conway CR et al. The “difficult-to-treat depression” and the “response paradigm” models: implications and relevance to patient management. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:824-5.
94. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. *Lancet Psychiatry* 2021;8:14-5.
95. McCue M, Parikh SV, Mucha L et al. Adapting the goal attainment approach for major depressive disorder. *Neurol Ther* 2019;8:167-76.
96. McCue M, Sarkey S, Eramo A et al. Using the Goal Attainment Scale adapted for depression to better understand treatment outcomes in patients with major depressive disorder switching to vortioxetine: a phase 4, single-arm, open-label, multicenter study. *BMC Psychiatry* 2021;21:622.
97. Hensler J, Bschor T, Baethge C. Combination antidepressant therapy vs monotherapy – further considerations – reply. *JAMA Psychiatry* 2022;79: 832-3.
98. Liu X, Mukai Y, Furtek CI et al. Epidemiology of treatment-resistant depression in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021;83:21m13964.
99. Thomas L, Kessler D, Campbell J et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract* 2013;63: e852-8.
100. Fife D, Rejs J, Cepeda MS et al. Treatment resistant depression incidence estimates from studies of health insurance databases depend strongly on the details of the operating definition. *Heliyon* 2018;4:e00707.
101. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S et al. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry* 2022;22:541.
102. Fekadu A, Demissie M, Birhane R et al. Under detection of depression in primary care settings in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2022;11:21.
103. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
104. Martin-Cook K, Palmer L, Thornton L et al. Setting measurement-based care in motion: practical lessons in the implementation and integration of measurement-based care in psychiatry clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1621-31.
105. Mitchell AJ, Rao S, Vaze A. International comparison of clinicians’ ability to identify depression in primary care: meta-analysis and meta-regression of predictors. *Br J Gen Pract* 2011;61:e72-80.
106. Pence BW, O’Donnell JK, Gaynes BN. The depression treatment cascade in primary care: a public health perspective. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:328-35.
107. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J et al. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012;137:35-45.
108. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord* 2020;267: 264-82.
109. Azar AR, Chopra MP, Cho LY et al. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26: 48-55.
110. Cooper C, Katona C, Lyketsos K et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 2011;168:681-8.
111. Cuijpers P, Karyotaki E, Eckshtain D et al. Psychotherapy for depression across different age groups: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2020;77:694-702.
112. Dominiak M, Antosik-Wójcín’ska AZ, Wojnar M et al. Electroconvulsive therapy and age: effectiveness, safety and tolerability in the treatment of major depression among patients under and over 65 years of age. *Pharmaceuticals* 2021;14:582.
113. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:2231-8.
114. Lähteenvuo M, Taipale H, Tanskanen A et al. Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: a nationwide cohort study. *J Affect Disord* 2022;308:236-42.
115. Cepeda MS, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:323.
116. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2017;4:146-58.
117. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
118. IsHak WW, Bonifay W, Collison K et al. The recovery index: a novel approach to measuring recovery and predicting remission in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;208:369-74.
119. Teicher MH, Gordon JB, Nemeroff CB. Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Mol Psychiatry* 2022;27:1331-8.
120. Wang T, Li L, Yue Y et al. The interaction of P11 methylation and early-life stress impacts the antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2022;312:128-35.
121. Yang JZ, Kang CY, Yuan J et al. Effect of adverse childhood experiences on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and antidepressant efficacy in untreated first episode patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2021;134:105432.
122. Menke A, Nitschke F, Hellmuth A et al. Stress impairs response to antidepressants via HPA axis and immune system activation. *Brain Behav Immun* 2021;93:132-40.
123. Williams LM, Debatista C, Duchemin AM et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e799.
124. Kaplan MJ, Klinetob NA. Childhood emotional trauma and chronic posttraumatic stress disorder in adult outpatients with treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:596-601.
125. McAllister-Williams RH. When depression is difficult to treat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 56:89-91.
126. Christensen MC, Florea I, Loft H et al. Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma. *J Affect Disord* 2020;263:258-66.
127. O’Brien B, Lijffijt M, Wells A et al. The impact of childhood maltreatment on intravenous ketamine outcomes for adult patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals* 2019;12: 133.
128. Yrondi A, Vaiva G, Walter M et al. Childhood trauma increases suicidal behaviour in a treatment-resistant depression population: a FACE-DR report. *J Psychiatr Res* 2021;135:20-7.
129. Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression? *Br J Psychiatry* 1992; 161:633-7.
130. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841-56.
131. McIntyre RS, Ng-Mak D, Chuang CC et al. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: a real-world assessment of treatment patterns and economic burden. *J Affect Disord* 2017;210:332-7.
132. Cao B, Zhu J, Zuckerman H et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;92:109-17.
133. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017;221:31-5.
134. Millan MJ, Agid Y, Brüne M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders:



- characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141-68.
135. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv082.
  136. Ang YS, Bruder GE, Keilp JG et al. Exploration of baseline and early changes in neurocognitive characteristics as predictors of treatment response to bupropion, sertraline, and placebo in the EMBARC clinical trial. *Psychol Med* 2022;52: 2441-9.
  137. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015; 24:210-26.
  138. Robinson OJ, Vytal K, Cornwell BR et al. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci* 2013;7:203.
  139. Trombello JM, Pizzagalli DA, Weissman MM et al. Characterizing anxiety subtypes and the relationship to behavioral phenotyping in major depression: results from the EMBARC study. *J Psychiatr Res* 2018;102:207-15.
  140. Yoo I, Woo JM, Lee SH et al. Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Affect Disord* 2015;185:24-30.
  141. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
  142. Kautzky A, Dold M, Bartova L et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:78-88.
  143. McIntyre RS, Schaffer A, Beaulieu S. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:2-3.
  144. Cao B, Xu J, Li R et al. Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: a systematic review. *J Affect Disord* 2022;314:222-32.
  145. Grigolon RB, Trevizol AP, Gerchman F et al. Is obesity a determinant of success with pharmacological treatment for depression? A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2021;287:54-68.
  146. Rashidian H, Subramaniapillai M, Park C et al. Changes in insulin resistance following antidepressant treatment mediate response in major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2023;37: 313-7.
  147. Toups MSP, Myers AK, Wisniewski SR et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. *Psychosom Med* 2013;75: 863-72.
  148. Woo YS, Seo HJ, McIntyre RS et al. Obesity and its potential effects on antidepressant treatment outcomes in patients with depressive disorders: a literature review. *Int J Mol Sci* 2016;17:80.
  149. Vogelzangs N, Beekman ATF, van Reedt D, Ortland AKB et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1624-34.
  150. Fanelli G, Serretti A. Depression, antidepressants, and insulin resistance: which link? *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;60:4-6.
  151. Beran M, Muzambi R, Geraets A et al. The bidirectional longitudinal association between depressive symptoms and HbA1c: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2022;39: e14671.
  152. Pan A, Keum N, Okereke OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012; 35:1171-80.
  153. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl.):39-47.
  154. Rush AJ, Thase ME. Improving depression outcome by patient-centered medical management. *Am J Psychiatry* 2018;175:1187-98.
  155. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009;374:609-19.
  156. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin* 2019;35: 1993-2005.
  157. Li CT, Bai YM, Huang YL et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry* 2012;200:45-51.
  158. Elefante C, Brancati GE, Petrucci A et al. Risk of conversion to bipolar disorder in patients with late-onset major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2022;37:234-41.
  159. Goldberg JF, Nierenberg AA, Iosifescu DV. Wrestling with antidepressant use in bipolar disorder: the ongoing debate. *J Clin Psychiatry* 2021;82: 19ac13181.
  160. McIntyre RS, Patel MD, Masand PS et al. The Rapid Mood Screener (RMS): a novel and pragmatic screener for bipolar I disorder. *Curr Med Res Opin* 2021;37:135-44.
  161. Cerimele JM, Russo J, Bauer AM et al. The Patient Mania Questionnaire (PMQ-9): a brief scale for assessing and monitoring manic symptoms. *J Gen Intern Med* 2022;37:1680-7.
  162. Villagonzalo KA, Dodd S, Ng F et al. The utility of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool in a methadone maintenance treatment program. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010;14:150-3.
  163. Meyer TD, Hammelstein P, Nilsson L-G et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish non-clinical samples. *Compr Psychiatry* 2007;48:79-87.
  164. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl.16):10-7.
  165. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res* 2019;113:125-36.
  166. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH et al. Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther* 2010;16:322-5.
  167. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
  168. Szegeđi A, Jansen WT, van Willigenburg APP et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344-53.
  169. Pedrosa-Naudín MA, Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F et al. Non-adherence to antidepressant treatment and related factors in a region of Spain: a population-based registry study. *Pharmaceutics* 2022;14:2696.
  170. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S et al. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015; 84:167-76.
  171. Arnone D, Omar O, Arora T et al. Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;144:104965.
  172. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res* 2019;111:59-67.
  173. Rothschild AJ, Parikh SV, Hain D et al. Clinical validation of combinatorial pharmacogenomic testing and single-gene guidelines in predicting psychotropic medication blood levels and clinical outcomes in patients with depression. *Psychiatry Res* 2021;296:113649.
  174. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry* 2017;78:720-9.
  175. Piacentino D, Bianchi E, De Donatis D et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: an underused but potentially valuable tool in primary care. *Front Psychiatry* 2022;13:867840.
  176. Funk CSM, Hart XM, Gründer G et al. Is therapeutic drug monitoring relevant for antidepressant drug therapy? implications from a systematic review and meta-analysis with focus on moderating factors. *Front Psychiatry* 2022;13: 826138.
  177. Cellini L, De Donatis D, Zernig G et al. Antidepressant efficacy is correlated with plasma levels: mega-analysis and further evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2022;37:29-37.

178. Henssler J, Kurschus M, Franklin J et al. Trajectories of acute antidepressant efficacy: how long to wait for response? A systematic review and meta-analysis of long-term, placebo-controlled acute treatment trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79: 17r11470.
179. Brignone M, Diamand F, Painchault C et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2016;32:351-66.
180. Bschor T, Kern H, Henssler J et al. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79: 16r10749.
181. Papakostas GI, Thase ME, Fava M et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A metaanalysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217-27.
182. Fagiolini A, Florea I, Loft H et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021;283:472-9.
183. Grover D, Tom M, Maguire G et al. Polypharmacy – purpose, benefits and limitations. *Curr Med Chem* 2022;29:5606-14.
184. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:26-36.
185. Dold M, Kautzky A, Bartova L et al. Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – A pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1960-71.
186. Taylor RW, Marwood L, Oprea E et al. Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:587-625.
187. Strawbridge R, Carter B, Marwood L et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019;214:42-51.
188. Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2023;37:268-78.
189. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-12.
190. Zhou Y, Wang C, Lan X, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on subjective and objective psychosocial function in patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *J Affect Disord* 2022;304:78-84.
191. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;276:576-84.
192. Fava M, Freeman MP, Flynn M et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020;25:1592-603.
193. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord* 2020;274:903-10.
194. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139-48.
195. Wajs E, Aluisio L, Holder R et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020;81: 19m12891.
196. Zheng W, Yang XH, Gu LM et al. Antianhedonic effects of serial intravenous subanaesthetic ketamine in anxious versus nonanxious depression. *J Affect Disord* 2022;313:72-6.
197. Nogo D, Jasrai AK, Kim H et al. The effect of ketamine on anhedonia: improvements in dimensions of anticipatory, consummatory, and motivation-related reward deficits. *Psychopharmacology* 2022;239:2011-39.
198. Zheng W, Gu LM, Zhou YL et al. Association of VEGF with antianhedonic effects of repeated-dose intravenous ketamine in treatment-refractory depression. *Front Psychiatry* 2021;12:780975.
199. Wilkowska A, Wiglusz MS, Gałuszko-Wegielnik M et al. Antianhedonic effect of repeated ketamine infusions in patients with treatment resistant depression. *Front Psychiatry* 2021;12: 704330.
200. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:440-5.
201. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J et al. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol* 2021;35:890-900.
202. Wilkinson ST, Rhee TG, Joormann J et al. Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2021;90:318-27.
203. Reif A. Esketamine nasal spray improves short and long term outcomes compared with quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression: First results from ESCAPE TRD, a randomised, multi centre phase IIb clinical trial. Presented at the Congress of the German Society of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, November 2022.
204. Rodrigues NB, Siegel A, Lipsitz O et al. Effectiveness of intravenous ketamine in mood disorder patients with a history of neurostimulation. *CNS Spectr* 2022;27:315-21.
205. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry* 2021;178:383-99.
206. Schatzberg AF. A word to the wise about intranasal esketamine. *Am J Psychiatry* 2019;176:422-4.
207. Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1289-97.
208. Corya SA, Williamson D, Sanger TM et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006;23:364-72.
209. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:224-36.
210. Berman RM, Marcus RN, Swanink R et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-53.
211. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:593-602.
212. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007;24:487-94.
213. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:156-65.
214. Reeves H, Batra S, May RS et al. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69: 1228-36.
215. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:540-9.
216. Berman RM, Fava M, Thase ME et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
217. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-14.

- 218.El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:917-32.
- 219.Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom* 2012;81:87-97.
- 220.Thase ME, Youakim JM, Skuban A et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1232-40.
- 221.Thase ME, Youakim JM, Skuban A et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1224-31.
- 222.Durgam S, Earley W, Guo H et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:371-8.
- 223.Earley WR, Guo H, Németh G et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:62-80.
- 224.Fava M, Durgam S, Earley W et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2018;33:312-21.
- 225.Cha DS, McIntyre RS. Treatment-emergent adverse events associated with atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1587-98.
- 226.Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al. Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:132-45.
- 227.Li H, Cui L, Li J et al. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2021;287:115-24.
- 228.Spurny-Dworak B, Godbersen GM, Reed MB et al. The impact of theta-burst stimulation on cortical GABA and glutamate in treatment-resistant depression: a surface-based MRSI analysis approach. *Front Mol Neurosci* 2022;15:913274.
- 229.Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2017;4:839-49.
- 230.Bulteau S, Laurin A, Pere M et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimul* 2022;15:870-80.
- 231.Chen L, Thomas EHX, Kaewpijit P et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: a randomised controlled trial. *Brain Stimul* 2021;14:1095-105.
- 232.Daskalakis ZJ, McClintock SM, Hadas I et al. Confirmatory Efficacy and Safety Trial of Magnetic Seizure Therapy for Depression (CREST-MST): protocol for identification of novel biomarkers via neurophysiology. *Trials* 2021;22:906.
- 233.Adu MK, Shalaby R, Chue P et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant depression: a scoping review. *Behav Sci* 2022;12:195.
- 234.Kumar A, Bunker MT, Aaronson ST et al. Durability of symptomatic responses obtained with adjunctive vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:457-68.
- 235.Sackeim HA, Dibué M, Bunker MT et al. The long and winding road of vagus nerve stimulation: challenges in developing an intervention for difficult-to-treat mood disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:3081-93.
- 236.Kraus C, Quach D, Sholtes DM et al. Setting up a successful vagus nerve stimulation service for patients with difficult-to-treat depression. *Neuromodulation* 2022;25:316-26.
- 237.Zandi PP, Morreale M, Reti IM et al. National Network of Depression Centers' recommendations on harmonizing clinical documentation of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2022;38:159-64.
- 238.Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008;1:71-83.
- 239.Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC et al. Severity of depression predicts remission rates using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry* 2015;6:114.
- 240.Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ et al. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016;33:746-53.
- 241.Kar SK. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:25-33.
- 242.Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
- 243.Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
- 244.Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2022;22:437.
- 245.Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL et al. Cost-effectiveness modeling of repetitive transcranial magnetic stimulation compared to electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression in Singapore. *Neuromodulation* 2018;21:376-82.
- 246.Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16:1-66.
- 247.Hsu JH, Downar J, Vila-Rodriguez F et al. Impact of prior treatment on remission with intermittent theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 2019;12:1553-5.
- 248.Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1683-92.
- 249.Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:132-41.
- 250.Daskalakis ZJ, Tamminga C, Throop A et al. Confirmatory Efficacy and Safety Trial of Magnetic Seizure Therapy for Depression (CREST-MST): study protocol for a randomized non-inferiority trial of magnetic seizure therapy versus electroconvulsive therapy. *Trials* 2021;22:786.
- 251.Tang VM, Blumberger DM, Throop A et al. Continuation magnetic seizure therapy for treatment-resistant unipolar or bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20m13677.
- 252.Jiang J, Zhang C, Li C et al. Magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD013528.
- 253.Hitti FL, Cristancho MA, Yang AI et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression: a decade of clinical follow-up. *J Clin Psychiatry* 2021;82:21m13973.
- 254.Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:150-8.
- 255.Dougherty DD, Rezaei AR, Carpenter LL et al. A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2015;78:240-8.
- 256.Kisely S, Li A, Warren N et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 2018;35:468-80.
- 257.Zhou C, Zhang H, Qin Y et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;82:224-32.



258. Ramasubramanian V, Mathumathi S, Rajendhiran G et al. A comparative study of the effect of electroconvulsive therapy and transcranial direct current stimulation in the treatment of persons suffering from treatment-resistant depression. *Ind Psychiatry J* 2022;31:68-73.
259. Rhee TG, Shim SR, Forester BP et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1162-72.
260. 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.
261. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021; 20:387-96.
262. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019; 18:183-91.
263. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14293-6.
264. Yroni A, Aouizerate B, Bennabi D et al. Childhood maltreatment and clinical severity of treatment-resistant depression in a French cohort of outpatients (FACE-DR): one-year follow-up. *Depress Anxiety* 2020;37:365-74.
265. Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: CD010558.
266. Bartova L, Fugger G, Dold M et al. Combining psychopharmacotherapy and psychotherapy is not associated with better treatment outcome in major depressive disorder – evidence from the European Group for the Study of Resistant Depression. *J Psychiatr Res* 2021;141:167-75.
267. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F et al. The neglected role of psychotherapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2022;179:90-3.
268. 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.
269. Fonagy P, Rost F, Carlyle JA et al. Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS). *World Psychiatry* 2015;14:312-21.
270. Hauksson P, Ingibergsdóttir S, Gunnarsdóttir T et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for treatment-resistant depression with psychiatric comorbidity: comparison of individual versus group CBT in an interdisciplinary rehabilitation setting. *Nord J Psychiatry* 2017;71:465-72.
271. McPherson S, Cairns P, Carlyle J et al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:331-40.
272. van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2019;49:366-79.
273. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2020;177:391-410.
274. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 2022; 387:1637-48.
275. Siegel AN, Meshkat S, Benitah K et al. Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 2021;139:71-81.
276. Baune BT, Sampson E, Louise J et al. No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: a 6-week double-blind placebo controlled randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;53: 34-46.
277. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-40.
278. Zazula R, Husain MI, Mohebbi M et al. Minocycline as adjunctive treatment for major depressive disorder: pooled data from two randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2021; 55:784-98.
279. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I et al. Statins: neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128: 693-708.
280. Nettis MA, Lombardo G, Hastings C et al. Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:939-48.
281. Liu Y, Zhou X, Zhu D et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:132-42.
282. Lee HH, Blumberger DM, Lenze EJ et al. Lowdose augmentation with buprenorphine for treatment-resistant depression: a multi-site randomized controlled trial with multimodal assessment of target engagement. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2022;2:127-35.
283. Leavy MB, Boussios C, Phillips RL Jr et al. Outcome measure harmonization and data infrastructure for patient-centered outcomes research in depression: final report. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.
284. Zimmerman M, Balling C, Chelminski I et al. Applying the inclusion/exclusion criteria in placebo-controlled studies to a clinical sample: a comparison of medications. *J Affect Disord* 2020; 260:483-8.
285. McIntyre RS, Ismail Z, Watling CP et al. Patient-reported outcome measures for life engagement in mental health: a systematic review. *J Patient Rep Outcomes* 2022;6:62.
286. Costa T, Menzat B, Engelthaler T et al. The burden associated with, and management of, difficult-to-treat depression in patients under specialist psychiatric care in the United Kingdom. *J Psychopharmacol* 2022;36:545-56.
287. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry* 2022; 21:133-45.
288. McKeown L, Taylor RW, Day E et al. Patient perspectives of lithium and quetiapine augmentation treatment in treatment-resistant depression: a qualitative assessment. *J Psychopharmacol* 2022;36:557-65.
289. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J et al. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry* 2022;9:907-21.
290. Raguett RM, Tamura JK, McIntyre RS. Keeping up with the clinical advances: depression. *CNS Spectr* 2019;24(Suppl. 1):25-37.
291. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
292. Chekroud AM, Bondar J, Delgado J et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:154-70.
293. Lee Y, Raguett RM, Mansur RB et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: a metaanalysis and systematic review. *J Affect Disord* 2018; 241:519-32.
294. Venkatesan A, Forster B, Rao P et al. Improvements in depression outcomes following a digital cognitive behavioral therapy intervention in a polychronic population: retrospective study. *JMIR Form Res* 2022;6:e38005.

DOI:10.1002/wps.21120

# Последние достижения в области лечения терапевтически резистентной депрессии: опыт сорока лет

Thase ME. Recent developments pertaining to treatment-resistant depression: a 40-year perspective. *World Psychiatry*. 2023;22(3):413-414. doi:10.1002/wps.21134

В связи с растущим признанием того, что большое депрессивное расстройство (БДР) является глобальной проблемой здравоохранения<sup>1,2</sup> в последнее время предпринимаются совместные усилия по обеспечению своевременного выявления, диагностики и лечения БДР.

В настоящее время доступен относительно широкий спектр доказательных методов лечения депрессии, и мировые системы здравоохранения определили приоритетность стратегий внедрения для проведения экономически эффективных вмешательств<sup>1</sup>.

При отсутствии стратегий первичной профилактики, направленных на снижение заболеваемости БДР, обеспечение максимально возможного доступа к лечению и обеспечение оптимального оказания медицинской помощи представляют собой наилучший способ снижения заболеваемости, смертности, а также личных и общественных издержек, связанных с этим распространенным заболеванием.

Вместе с тем, менее половины пациентов, получающих адекватное лечение антидепрессантом первой линии, дают приемлемый ответ (т.е., по крайней мере, снижение выраженности депрессивных симптомов на 50% в сочетании с приемлемым уровнем побочных эффектов) и, как проиллюстрировано результатами исследования Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D)<sup>3</sup>, вероятность успешного ответа существенно снижается после второго последовательного курса лечения. Последующие депрессивные эпизоды называются терапевтически резистентными и занимают в бремени БДР большую долю<sup>1</sup>.

Этому посвящена превосходная статья McIntyre et al.<sup>4</sup>, в которой представлен краткий, но всесторонний обзор темы, включая актуальные обобщенные результаты наиболее изученных и многообещающих стратегий лечения.

Концепция терапевтически резистентной депрессии (ТРД) почти так же стара, как и первое поколение эффективных методов лечения депрессии, а именно электросудорожная терапия (ЭСТ), трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моно-

аминоксидазы (ИМАО). Первые работы, использующие эту концепцию, были опубликованы в 1970-х годах<sup>5</sup>. В ту эпоху возникла почти интуитивная иерархия, основанная на клинических усилиях, необходимых для внедрения лечения. В лечении большинства пациентов в качестве терапии первой линии использовали, как правило, ТЦА, второй линии – ИМАО, третьей линии – ЭСТ. В ту эпоху рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) ТРД не проводились, хотя клинический опыт показывал, что ИМАО работали примерно в половине случаев, когда ТЦА не давали результатов, и ожидалось, что ЭСТ принесет пользу по крайней мере 80% пациентов, не ответивших на лечение антидепрессантами<sup>5</sup>. В результате практикующие врачи могли бы прогнозировать, что 70–90% пациентов с депрессией можно эффективно лечить с помощью этого трехэтапного прототипа алгоритма.

К середине 1990-х годов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и несколько других антидепрессантов нового поколения вытеснили ТЦА с места препаратов первой линии, расширив этот интуитивно понятный алгоритм до четырех уровней лечения. Когда мы впервые анализировали новую литературу по этой теме<sup>5,6</sup>, мы пришли к аналогичному выводу: теоретически, 4-ступенчатый алгоритм лечения может дать суммарный положительный ответ на терапию в 90% случаев. Тем не менее, 1980-е и 1990-е годы ознаменовали эру возрастающей методологической строгости, и начали появляться первые РКИ, посвященные ТРД. Результаты показали, что наши оценки были чрезмерно оптимистичными. Использование более строгих методологических подходов, таких как анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства (intention-to-treat), учитывающий влияние выбытия на количество ответов, и использование «ослепленных» оценщиков для минимизации предвзятости ожиданий, дало более трезвые оценки эффективности вмешательств.

Например, в исследовании STAR\*D суммарный положительный ответ на 4-ступенчатый алгоритм лечения со-

ставил порядка 50–60%. Таким образом, проблема ТРД оказалась более масштабной, чем предполагалось, и, как отмечают McIntyre et al., дальнейшие методы улучшения предложенной нами иерархической системы расширили наши возможности по оценке и классификации депрессий, не поддающихся стандартным методам лечения.

Введение более широкого и всеобъемлющего термина «трудноизлечимая депрессия»<sup>7</sup> еще больше обогащает понятийную основу понимания клинического контекста отсутствия реакции на антидепрессанты. Существует множество причин, в связи с которыми антидепрессанты не дают желаемого результата, и только некоторые из них относятся к фармакологическому действию лекарств.

С момента публикации основных результатов исследования STAR\*D прошло почти 20 лет. В настоящее время можно утверждать, что самыми востребованными в фармакотерапии депрессии являются антидепрессанты, которые действуют не через модуляцию моноаминергической нейротрансмиссии, а через другие механизмы.

McIntyre et al. предлагают полезное краткое изложение данных о нескольких последних терапевтических разработках, улучшивших исходы лечения части пациентов, не отвечающих на стандартные антидепрессанты. В большинстве алгоритмов стандартным вторым шагом являлась смена антидепрессантов, которая на данный момент является скорее вариантом по умолчанию для тех пациентов, у которых имеются проблемы с переносимостью основного антидепрессанта, и лишь в редких случаях пациенты переходят на ИМАО. Среди наиболее часто используемых вариантов второй линии – комбинации СИОЗС с миртазапином или бупропионом, а также аугментации рядом препаратов, например, антипсихотиками второго поколения (АВП), использование которых подтверждается эмпирическими данными. Учитывая хорошо известный риск увеличения веса пациента, потенциальное развитие других метаболических осложнений и небольшой, но реальный конечный риск поздней дискинезии, крайне необходимы более обширные данные долгосрочных иссле-

дований, которые помогут более точно оценить относительную эффективность, в том числе экономическую, этой дополнительной стратегии. Несмотря на клинические испытания и широкое применение, сочетание антидепрессантов и АВП можно рассматривать как дополнительный вариант, поскольку они нацелены на взаимодополняющие механизмы моноаминергической передачи и требуют, чтобы пациенты продолжали принимать СИОЗС или другие более новые антидепрессанты. Удручающе долгая пауза возникла между появлением различных представителей «нового» поколения антидепрессантов и открытием препаратов с новыми механизмами действия. Действительно, с момента первого одобрения флуоксетина Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) прошло 35 лет.

К счастью, ситуация меняется благодаря удачному наблюдению о том, что субанестетические внутривенные дозировки кетамина могут оказывать значительное и быстрое антидепрессивное действие. В настоящее время имеется большое количество положительных результатов РКИ у пациентов с различными формами ТРД, что привело к стремительному признанию применения внутривенного кетамина и открыло путь к новой волне потенциальных методов лечения, нацеленных на глутаматергическую передачу.

Предстоит выяснить, будет ли через 10 лет по-прежнему широко использоваться внутривенное введение кетамина или интраназального эскетамина, как первого одобренного FDA метода лечения, полученного в результате этих наблюдений. Фактом является то, что парадигма разработки лекарств для лечения ТРД изменилась в обозримом будущем. В этом отношении менее трудным считается путь изучения терапевтического потенциала нейростероидных препаратов, например, зуралона, который, как предполагается, опосредованно влияет на глутаматергическую нейротрансмиссию через положительную аллостерическую регуляцию рецепторов ГАМК-А.

Также смена парадигмы, обусловленная доказанной эффективностью психотропного вещества с аддитивным потенциалом и характерными диссоциативными эффектами, внутривенного кетамина, подготовила поле для новой волны исследований терапевтической пользы псилоцибина и родственных психоделических соединений, которые раньше считались практически недоступными для терапевтических исследований.

Наконец, надежду на разработку жизнеспособных альтернативных стратегий нейромодуляции для пациентов с более тяжелой ТРД дало развитие транскраниальной магнитной стимуляции, включая прерывистую стимуляцию тета-вспышками (пТВС) и ускоренную высокодозную пТВС iTBS для определения функциональных связей в мозге<sup>9</sup>.

Таким образом, обзор результатов исследований ТРД, представленный McIntyre et al., является актуальным и заставляет задуматься о новой захватывающей эре в терапии депрессии.

#### Michael E. Thase

Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, and Corpora Michael J Crescenzo Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA

Перевод: Исакулян Елизавета Леоновна, г. Москва

Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

#### Библиография

1. Herrman H, Patel V, Kieling C et al. *Lancet* 2022; 399:9571022.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396:1204-22.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
4. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
5. Thase ME, Rush AJ. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1081-97.
6. Thase ME, Rush AJ. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl. 13):239.
7. McAllister Williams RH, Arango C, Blier P et al. *J Affect Disord* 2020;267:264-82.
8. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB et al. *Am J Psychiatry* 2021;178:383-9.
9. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS et al. *Am J Psychiatry* 2022;179:132-41.

DOI:10.1002/wps.21134

## Проблема терапевтически резистентной депрессии требует упорных размышлений

Parker G. Treatment-resistant depression invites persistent reflection. *World Psychiatry*. 2023;22(3):414-415. doi:10.1002/wps.21135

Большинство определений терапевтически резистентной депрессии (ТРД), включают в себя неспособность реагировать на ряд антидепрессантов и другие варианты физического лечения, как превосходно описано McIntyre et al.<sup>1</sup> Оптимальная ли это парадигма, учитывая, что эпизоды большого депрессивного расстройства могут быть обусловлены не только биологическими, но и социальными и психологическими факторами? Будем ли мы ожидать, что на лечение двумя или тремя антидепрессантами разных классов и в адекватных дозах не будут реагировать, например, женщина, страдающая депрессией из-за жестокого обращения мужа, или мужчина,

чей прокрастинирующий перфекционизм приводит к упрекам начальства, усиливающим депрессию.

Если в последних случаях используется неправильная парадигма лечения (т.е. предпочтение отдается приему антидепрессантов, а не соответствующим социальным и психологическим интервенциям), стоит ли рассматривать отсутствие ответа как «неэффективность лечения» (и расценивать это как ТРД) или скорее как «неэффективность парадигмы»? Аналогичным образом использование нескольких видов психотерапии как методов лечения тяжелой меланхолической депрессии может привести к расцениванию данного случая как ТРД, хотя скорее

отражает неэффективность парадигмы.

По своей сути и применимости большинство моделей и определений ТРД ограничивают гетерогенность депрессивных расстройств, а затем приводят в действие шаблонную модель терапии, привязанную к физическому лечению. McIntyre et al.<sup>1</sup> рассматривают альтернативную концепцию «трудноизлечимой депрессии», которая, по их мнению, в большей степени опирается на биопсихосоциальный подход. Такой подход теоретически допускает альтернативные определения и стратегии лечения.

Авторы отмечают, что психотерапия рекомендуется в качестве первой



линии лечения для лиц с легкой или умеренно выраженной депрессией. Это дает возможность оценивать ТРД в зависимости от исходной тяжести депрессии. Например, пациентам с тяжелой депрессией статус ТРД был бы присвоен из-за неспособности реагировать на последовательный и внедренный в практику набор стратегий медикаментозного и физического лечения, таким образом, их лечение было бы сосредоточено на биологическом лечении, в то время как лица с менее тяжелой депрессией достигли бы статуса ТРД из-за отсутствия ответа на доказательную психотерапию. Однако, насущные опасения по поводу такой модели связаны с тем, что тяжесть депрессии не связана с ее типом, а «отсутствие убедительного терапевтического ответа» на психотерапию будет ограничено субъективной оценкой «убедительности».

Второй вариант предполагает использование биопсихосоциального определения (например, неспособность ответить на терапевтическое вмешательство, связанное с причиной, включая не только биологические, но и психологические и социальные детерминанты) и использование подтипов в противовес модели, основанной только на тяжести заболевания.

Такая модель предполагает определение ТРД с учетом существования как биологически обоснованных депрессивных состояний (например, меланхолия, психотическая депрессия, биполярная депрессия 1-го и 2-го типов, депрессия, вызванная другими нарушениями в состоянии здоровья), так и резидуальных немеланхолических депрессивных состояний, имеющих предположительно социальные и/или психологические причины.

В зависимости от типа депрессии необходимо разработать типоспецифические критерии для определения статуса ТРД и логически обоснованные стратегии лечения пациентов. Вместо того чтобы искать определение ТРД, имеющее универсальное применение, не нужно ли нам определение, включающие нюансы, характерные для конкретного расстройства, как это наблюдается в соматической медицине?

Переходя к более узким вопросам, McIntyre et al. отмечают, что некоторые пациенты имеют статус ТРД вследствие того, что являются «быстрыми метаболизаторами». Такое состояние затрагивает до 30% представителей некоторых рас, но все еще является фактором, который может быть упущен практикующими врачами. Клинические признаки состоят в том, что у человека часто отсутствуют побочные эффекты от приема каких-либо антидепрессантов, отсут-

ствует алкогольное опьянение при приеме умеренного количества алкоголя, не развивается обезболивающий эффект при приеме парацетамола. В процессе моего исследования подобной возможности мне не показалось информативным геномное тестирование, однако в качестве более убедительного источника хочу отметить исследование De Leon et al.<sup>2</sup>, в котором указывается, что генетическое тестирование может упустить до 80% ультрабыстрых метаболизаторов. Как правило, я назначаю трициклический антидепрессант (ТЦА), увеличиваю его дозу до 150 мг/сут. и оцениваю концентрацию препарата в крови. Сывороточные концентрации ТЦА обладают высокой чувствительностью и специфичностью<sup>3</sup>.

Влияние на терапевтическую стратегию заключается в том, что некоторые пациенты, чей статус ТРД уже установлен, дают положительный ответ при приеме более высокой дозы ТЦА (хотя метаболиты ТЦА могут вызывать серьезные побочные эффекты). Кроме того, у некоторых «быстрых метаболизаторов» метаболизм препарата можно нормализовать путем присоединения к терапии пароксетина или флуоксетина, причем De Leon et al.<sup>2</sup> отмечают, что такая стратегия повышает концентрацию активного препарата и снижает концентрацию гидроксильных метаболитов.

Некоторые критерии ТРД включают отсутствие ответа на два или более антидепрессанта разных классов. Это пример неспецифической модели, позволяющей случайный переход от антидепрессантов узкого спектра действия к антидепрессантам более широкого спектра, но также допускающей обратный порядок смены препаратов и другие стратегии. Подобная модель неспецифической прогрессии может быть уместна, если все классы антидепрессантов обладают сопоставимой эффективностью, а это в настоящее время является общепринятой позицией в отношении лечения большого депрессивного расстройства.

У пациентов с меланхолической депрессией ТЦА, обладающие широким действием, по количественным показателям превосходят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) узкого действия, причем разница в эффективности увеличивается с возрастом пациента<sup>4</sup>, а антидепрессанты двойного действия, по-видимому, имеют промежуточную эффективность. Подобный градиент может логически обосновать модель лечения ТРД, при которой пациенты с меланхолией, не отвечающие на СИОЗС, получают антидепрессант более широкого действия – антиде-

прессант двойного действия, затем ТЦА, а затем, возможно, ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО), причем ИМАО давно позиционируются как потенциально высокоэффективные препараты для лечения резистентной меланхолии<sup>5</sup>.

Если ранее я применял ИМАО при неэффективности антидепрессантов узкого или двойного действия у пациентов с меланхолической депрессией, то теперь перед началом приема ИМАО я стараюсь аугментировать антидепрессант психостимулятором (например, метилфенидатом или дексамфетамин) в связи с пищевыми и другими проблемами, возникающими при приеме ИМАО.

В то время как ранние метаанализы психостимуляторов не выявили их выраженной эффективности, более поздний метаанализ, проведенный McIntyre et al.<sup>6</sup>, подтвердил эффективность этих препаратов, но авторы предположили, что их преимущества могут действовать в «отдельных областях». Я рассматриваю меланхолию как одну из таких ключевых областей, считая, что аугментация психостимулятором полезна для больных меланхолией, у которых отсутствовал ответ на несколько антидепрессантов, и при этом редко возникает толерантность.

Недавний обзор<sup>7</sup> обобщил данные двух предшествующих исследований, включавших пациентов с униполярной и биполярной меланхолической депрессией, отвечающих общим критериям ТРД (испытуемые получали в среднем пять антидепрессантов в обеих выборках, и семь и восемь психотропных препаратов в обеих выборках). В целом около 20% пациентов отметили эффективность психостимуляторов как «очень высокую», в то время как еще половина – как «довольно высокую». Около 45% опрошенных назвали психостимулятор лучшим или равным по эффективности ранее назначенным антидепрессантам, а 48% отметили устойчивый эффект.

Такие показатели эффективности у пациентов с ТРД впечатляют и убеждают в необходимости испытания данной стратегии у пациентов с меланхолией – до того, как будут применены более интенсивные методы лечения, например электросудорожная терапия.

Несмотря на то что большое депрессивное расстройство является диагностической единицей, оно не является клинически однородной категорией<sup>8</sup>. Поскольку статус ТРД определяется неспособностью людей с большой депрессией отвечать на последовательные курсы антидепрессантов, ТРД также не является однородной категорией. Следует ожидать, что при специфических или нечетко определенных

составляющих этого статуса различные виды вмешательств будут приводить к целому спектру разнообразных ответов.

McIntyre et al. предоставляют чрезвычайно насыщенный обзор текущих определений и стратегий лечения и, таким образом, создают основу для будущих исследовательских работ, которые только выиграют от признания существенной неоднородности в этой сфере и необходимости ее разграничения.

### Gordon Parker

Discipline of Psychiatry and Mental Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

Перевод: Исакулян Елизавета Леоновна, г. Москва

Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.

2. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. *Psychosomatics* 2006;47:75-85.
3. Parker G. *Australas Psychiatry* 2016;24:374-5.
4. Parker G. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:168-70.
5. Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, AbrahamMM et al. *CNS Spectr* 2022; doi: 10.1017/S1092852922000906.
6. McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ et al. *J Clin Psycho-pharmacol* 2017;37:412-8.
7. Parker G. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1226-9.
8. Goldberg D. *World Psychiatry* 2011;10:226-8. DOI:10.1002/wps.21135

## Проблемы исследования терапевтически резистентной депрессии: взгляд клинициста

Rush AJ. Challenges of research on treatment-resistant depression: a clinician's perspective. *World Psychiatry*. 2023;22(3):415-417. doi:10.1002/wps.21136

Полагаю, мы должны выразить благодарность McIntyre et al.<sup>1</sup> за чрезвычайно тщательный и объективный обзор проблематики терапевтически резистентной депрессии (ТРД). Авторы отмечают, что данное состояние ставит перед исследователями множество клинических вопросов. Ниже я вношу несколько предложений, которые могли бы сделать исследования более экономически эффективными и клинически обобщаемыми.

Во-первых, необходимо разработать инструменты для систематического выявления причин депрессии, поддающихся лечению. Многие заболевания (например, неврологические, инфекционные, онкологические, эндокринные), а также прием ряда лекарственных препаратов могут вызывать депрессию, которая кажется резистентной. Без тщательного медицинского обследования заболевания и препараты, вызывающие депрессию, могут остаться незамеченными.

Насколько мне известно, не существует научно обоснованного или общепринятого набора лабораторных тестов с доказанной «результативностью», который позволил бы выявить поддающиеся лечению соматические, ятрогенные и даже послеоперационные причины депрессии в любой группе пациентов. Данная проблема аналогична поиску устранимых причин когнитивных нарушений перед диагностикой болезни Альцгеймера. Нам необходимо инициировать масштабные клинические исследования в рамках нескольких систем здравоохранения для сбора данных у пациентов с явными признаками ТРД и основных подгрупп (например, пожилых людей, с ограниченным доступом к медицинской помощи), чтобы, прежде

чем приступать к длительному лечению ТРД, определить приоритетность лабораторных, нейропсихологических и других методов оценки с целью эффективного выявления поддающихся лечению причин депрессии.

Во-вторых, в исследования ТРД следует включать как ранние, так и отсроченные неудовлетворительные результаты терапии с целью снижения затрат и повышения обобщаемости. Согласно позиции регуляторных органов, требуется получение неудовлетворительного ответа на купирующую терапию по крайней мере двумя адекватно подобранными схемами приема антидепрессантов. Однако на практике часто встречаются неудовлетворительные результаты как на начальных, так и на более поздних (стабилизирующая или поддерживающая) фазах терапии<sup>2,3</sup>. Неудачи на поздних этапах терапии не являются редкостью.

Например, в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на этапе стабилизирующей или поддерживающей терапии рекуррентной депрессии частота рецидивов в группе пациентов, принимающих активный лекарственный препарат, колеблется от 3 до 45%<sup>3</sup>, причем в большинстве случаев она составляет около 20–25%. При продолжении исследования большинство таких рецидивов обычно происходит в течение 3–4 месяцев после успешной купирующей терапии. Эти случаи следует расценивать как ТРД, поскольку они оказались провальными при такой же изначально успешной купирующей терапии – лишь немного позже. Действительно, чем больше число случаев отсутствия эффекта на этапе купирующей терапии, тем выше частота реци-

дивов и тем раньше он происходит в период активного лечения<sup>2</sup>.

Неизвестно, существуют ли на биологическом уровне различия между ранними и отсроченными случаями неэффективности терапии. Безусловно, они представляют собой одну и ту же клиническую проблему: неэффективность конкретного препарата, к назначению которого большинство лечащих врачей уже не вернется. Возможные варианты лечения в подобных случаях, как правило, всегда одинаковы: аугментация, комбинирование препаратов, смена терапии или коррекция дозы. Многие клиницисты полагают, что у пациентов с быстрым, но непродолжительным терапевтическим ответом (с поздними или отсроченными неудовлетворительными результатами), с большей вероятностью наступит улучшение на следующем этапе лечения по сравнению с теми, у кого вообще не было эффекта в начале терапии. Чтобы решить эту проблему, можно было бы разделить пациентов на группы по принципу наблюдаемой неэффективности терапии на начальных vs. на более поздних этапах лечения.

Еще одним вариантом пересмотра дизайна исследования ТРД, направленным на повышение осуществимости, обобщаемости и экономической эффективности, может быть включение пациентов с недостаточным ответом либо на два последовательных курса монотерапии, либо на один курс монотерапии с последующей аугментацией. В обеих когортах не наблюдалось ответа на два разных препарата в двух разных попытках лечения, в каждой из которых ожидалось наступление антидепрессивного эффекта. Вышеописанный пересмотр включал бы только

одобренные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) либо Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) препараты для аугментации терапии (например, арипипразол или кветиапин) или, возможно, литий, учитывая положительные результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Несмотря на то что при подобном пересмотре также поднимается вопрос о гетерогенности, следует помнить, что пациенты с ТРД уже являются биологически гетерогенными независимо от типов и количества предшествующих случаев неэффективности терапии. Опять же, при необходимости, разделение пациентов на группы могло бы решить данную проблему.

Для проведения исследований ТРД с целью оценки следующего этапа лечения, будь то монотерапия или аугментация, необходимо, чтобы депрессия у потенциальных участников была достаточно тяжелой и устойчивой, чтобы потребовалось новое лечение, а также чтобы пациенты дали свое согласие. Для тех, кто переходит с одного вида терапии на другой (как в исследованиях новых вариантов монотерапии), контролем может быть низкая доза исследуемого препарата или плацебо. Если целью исследования является оценка нового дополнительного препарата, то пациенты-участники, решившие перейти на другое лечение, не будут допущены к участию в исследовании. Такой подход позволяет избежать необходимости решения вопроса о том, какая степень эффективности предыдущего лечения необходима для участия в том или ином типе исследования. В сущности, не стала бы выборка пациентов с ТРД, имеющих опыт неэффективного лечения на начальном или на более поздних этапах представленных последовательностей терапии (монотерапия – монотерапия или монотерапия – аугментация), более достоверной (более точно представляющей наиболее распространенные типы ТРД), более обобщаемой и менее затратной, сохраняя при этом надежную внутреннюю валидность?

С другой стороны, обеспечение адекватной дозы и продолжительности каждой из двух неудачных попыток лечения имеет большое значение для установления достоверных случаев ТРД. В обычной практике до-

зы не титруются последовательно, а продолжительность испытаний варьируется от 2 до 6 недель. Эти недочеты часто устраняются с помощью стандартизированных инструментов, таких как Форма истории антидепрессивной терапии (Antidepressant Treatment History Form, АТНФ)<sup>4</sup> или Модели стадирования Maudsley<sup>5</sup>. Однако в рамках данных подходов для определения адекватной продолжительности используются пороговые значения 4–6 недель. Несмотря на то что более ранние реакции на лечение встречаются часто, особенно у пациентов, не страдающих ТРД, даже 6 недель, вероятно, слишком короткий срок, о чем свидетельствуют результаты исследования Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D)<sup>6</sup>, в котором половина ремиссий и одна треть ответов на лечение наступили после 6 недель на первом этапе. Мы обнаружили аналогичные результаты исследования STAR\*D на втором этапе при смене препаратов: половина ответов на лечение была зарегистрирована спустя 6 недель<sup>7</sup>.

Более актуальные РКИ, проведенные для получения разрешения регуляторных органов, также указывают на то, что 6-недельный период является слишком коротким, поскольку частота ответов в группе плацебо или в контрольной группе была значительно выше «ожидаемых» 15%, рассчитанных на основе третьего этапа STAR\*D<sup>2</sup>. Например, в опорном исследовании эскетамина частота ответов на лечение в контрольной группе (начало приема нового антидепрессанта наряду с плацебо) составила 52% по сравнению с 64% для эскетамина<sup>8</sup> после как минимум двух неудачных предыдущих попыток с 6-недельным периодом. Аналогичным образом, в исследовании карипразина в качестве дополнительной терапии при ТРД была отмечена более высокая, чем ожидалась, частота ответа на лечение в группе плацебо (35%)<sup>9</sup>. Примечательно, что в данном исследовании также требовалась только минимальная эффективная доза, чтобы предыдущее испытание соответствовало критериям «провального», а для включения в исследование было достаточно всего одной неудачной попытки лечения. Оба фактора, вероятно, способствовали более высокой, чем ожидалось, частоте ответа на плацебо в данной группе «ТРД».

Частота ремиссии, составляющая 15%, на третьем этапе лечения STAR\*D была зарегистрирована после двух предыдущих этапов, каждый из которых мог занять 12 и более недель, в течение которых дозы довелись до индивидуально титрованного максимума с увеличением дозы на основании оценки симптомов и побочных эффектов на каждом визите пациента. Допуск пациентов с минимальной или «адекватной» дозой, основанной на методе стадирования или анализе истории болезни, вероятно, приводит к включению в исследование некоторых пациентов с явными признаками ТРД, получающих недостаточную дозу необходимого для лечения препарата.

Таким образом, качество, обобщаемость, экономическая эффективность и достоверность испытаний ТРД могут быть улучшены путем включения более широкого круга пациентов с зарегистрированными случаями неэффективности терапии как на начальных, так и на более поздних этапах стандартного лечения, однако продолжительность испытаний и дозы препаратов должны быть, по возможности, увеличены для обеспечения валидности каждого случая ТРД.

## A. John Rush

Duke-National University of Singapore, Singapore; Duke Medical School, Durham, NC, USA

Перевод: Чибикова Евгения Юрьевна, г. Самара

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

## Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
3. Hansen R, Gaynes B, Thieda P et al. *Psychiatr Serv* 2008;59:1121-30.
4. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT et al. *J Psychiatr Res* 2019;113:125-36.
5. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177-84.
6. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
7. Rush AJ, South C, Jha MK et al. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12949.
8. Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. *Am J Psychiatry* 2019;176:428-38.
9. Sachs GS, Yeung PP, Rekedal L et al. *Am J Psychiatry* 2023;180:241-51.

DOI:10.1002/wps.21136



# Нужна ли психотерапия для лечения терапевтически резистентной депрессии?

Weissman MM. Does treatment-resistant depression need psychotherapy? *World Psychiatry*. 2023;22(3):417-418. doi:10.1002/wps.21137

Авторы обзора, выполненного 27 ведущими психиатрами, представляющими 14 стран, и включающего 294 ссылки, заслуживают самой высокой оценки<sup>1</sup>. В данной превосходно подготовленной и хорошо написанной статье подробно описываются характеристики терапевтически резистентной депрессии (ТРД), включая распространенность, риски, клинические особенности, затраты, нагрузку на общественное здравоохранение, ведение и лечение. Несмотря на обилие предоставленной информации, на протяжении всей статьи встречаются упоминания о нестабильности и противоречивости определения ТРД. Поскольку статья посвящена ТРД, читателю остается неясным, что предполагать. Фактически, критика термина ТРД могла бы стать основным выводом данного обзора.

Авторы утверждают, что «отсутствует единое мнение касательно определения ТРД, которое бы обладало доказанной клинической ценностью для оценки прогноза» и что «это является серьезным ограничением для трансляционных исследований, разработки новых методов лечения, а также принятия решений в клинической практике и в политике сферы здравоохранения»<sup>1</sup>. Подобные замечания встречаются на протяжении всей статьи. Поначалу это вызывает беспокойство только у читателя, но по мере изучения статьи становится ясно, что авторы тоже могут быть обеспокоены. В конце работы они предлагают множество вариантов разрешения данной дилеммы, что делает статью знаковым трудом, посвященным актуальной теме.

По мнению авторов, наиболее распространенным определением ТРД является отсутствие терапевтического ответа на два или более антидепрессанта, несмотря на адекватные дозы, продолжительность приема и соблюдение режима лечения. Данное определение, по словам авторов, не операционализирует ответ, игнорирует частичный ответ на терапию, не принимает во внимание социальное функционирование, основано на использовании стандартных методов лечения и обычно не включает психотерапию.

С большим сожалением авторы отмечают, что большинство пациентов, отвечающих критериям большого де-

прессивного расстройства и имеющих доступ к высококачественной медицинской помощи, основанной на непрерывном измерении симптомов и оценке состояния пациента на каждом этапе терапии, будут соответствовать критериям ТРД. Следовательно, резистентность к лечению является одним из наиболее часто встречающихся терапевтических исходов у лиц, получающих традиционные антидепрессанты.

Несмотря на выражаемый пессимизм, в статье представлено как минимум два предложения по улучшению ситуации: включение в программу доказательной психотерапии и внедрение более тонких клинических подходов, которые могут улучшить подбор лечения и приверженность пациентов к нему, и даже иметь терапевтический эффект (то, что часто называют терапевтическим альянсом).

Авторы отмечают, что, по данным ряда исследований, психотерапия предпочтительнее фармакотерапии для большинства людей, имеющих опыт переживания депрессии, а в сочетании с медикаментозным лечением она способствует преодолению данного заболевания и повышению жизнестойкости. Воодушевленный этим, я начал следить за ссылками на их руководство по лечению, чтобы проверить, что там говорится о психотерапии.

Действительно, психотерапия включена в качестве терапии первой линии в практические рекомендации по лечению депрессии как Американской психиатрической ассоциации, так и Американской психологической ассоциации<sup>2,3</sup>. Можем ли мы классифицировать пациентов как резистентных к лечению, если в определении не отражены рекомендации по лечению?

Можно понять исторически сложившееся нежелание включать психотерапию в определение ТРД из-за устаревшего убеждения, что психотерапию нельзя протестировать, поскольку каждая ситуация уникальна. Однако за последние 30 лет произошла революция в развитии и исследовании психотерапии, которая поставила под сомнение это мнение. Психотерапия теперь четко определена в руководствах, используемых для подготовки терапевтов с разным опытом. Эти руководства по психотерапии были проверены в многочисленных клинических испытаниях на различных

группах населения и в различных условиях. Форматы лечения эволюционировали, появились индивидуальные, групповые и цифровые формы. Встречи в рамках психотерапии больше не бесконечны, а ограничены по частоте и продолжительности.

В настоящее время в руководствах по лечению депрессии в США, Канаде и Австралии рекомендуются научно обоснованные методы психотерапии депрессии. В 2019 году Рабочая группа по профилактическому мероприятию США (US Preventive Task Force) рекомендовала два научно обоснованных метода психотерапии для лечения и профилактики депрессии во время беременности<sup>4</sup>. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила доказательную психотерапию в свой Глобальный план действий по устранению пробелов в области психического здоровья (Mental Health Gap Action Plan, mhGAP)<sup>5</sup>. Эти методы лечения широко распространяются во всем мире, а в последнее время и в странах с низким уровнем дохода. Например, в Уганде было проведено масштабное клиническое испытание межличностной психотерапии<sup>6</sup>.

Обратимся к обширной базе данных клинических исследований. В 2021 году в этом журнале был опубликован метаанализ эффективности, приемлемости использования и долгосрочных результатов психотерапии<sup>7</sup>. В этот метаанализ были включены когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), межличностная психотерапия (МПТ), проблемно-ориентированная терапия, поведенческая активация и недирективное поддерживающее консультирование, которые сравнивались между собой или со стандартным лечением, листом ожидания или плацебо. В обзор было включено триста тридцать одно рандомизированное клиническое исследование с участием более 34 000 пациентов с депрессией. Первичным результатом было снижение симптомов на 50%. Авторы обнаружили, что все виды психотерапии были более эффективны, чем стандартная терапия или лист ожидания. Последовательных различий между методами психотерапии, за редким исключением, не наблюдалось. Эффект большинства видов психотерапии сохранялся и при последующем наблюдении за состоянием пациентов в течение одного года.

В отдельном отчете, также опубликованном в данном журнале<sup>8</sup>, был проведен сетевой метаанализ эффективности психотерапии, фармакотерапии и их комбинации при депрессии у взрослых. Было включено 101 клиническое исследование и 11 010 пациентов с депрессией средней и тяжелой степени. В целом комбинированное лечение оказалось более эффективным в достижении положительного ответа на лечение (уменьшение симптомов на 50%) и ремиссии, чем психотерапия или фармакотерапия по отдельности. Существенных различий между психотерапией и фармакотерапией в качестве монотерапии не было. Пациенты считали комбинированное лечение или психотерапию в качестве монотерапии более приемлемыми, чем фармакотерапию в качестве монотерапии.

Таким образом, исключение доказательной психотерапии при оценке резистентности к лечению может быть существенным упущением в определении ТРД<sup>9</sup>.

Следующей проблемой ТРД, на которую следует обратить внимание, является приверженность назначенному фармакологическому лечению. Пациентам могут быть назначены корректные препараты в адекватных дозах, пациенты даже могут брать выписанные врачом рецепты, но при этом не принимать лекарства. Авторы отмечают, что от 30 до 50% пациентов не соблюдают режим приема лекарственных препаратов в начале терапии. Пациент может сопротивляться именно назначенной терапии, а не обязательно лечению в целом.

Точная информация для обеспечения приверженности лечению может

зависеть от терапевтических отношений. Время, проведенное с пациентом (врачом или надежным членом команды исследователей) в поддерживающей манере, может позволить более полно оценить симптомы пациента, социальные ситуации, связанные с появлением симптомов, отношение и знания, опыт и страх применения лекарственных препаратов, варианты лечения, стоимость, отношение к лечению в семье, барьеры, связанные с образом жизни, и целый ряд факторов, которые потенциально могут привести к несоблюдению рекомендаций или отсутствию выздоровления. Формально это не психотерапия, но такая беседа может иметь терапевтическую ценность. Полученная информация может раскрыть истинную причину резистентности пациента. Речь может идти не столько о резистентности к лечению, сколько о дезинформации, недопонимании, недоверии или ошибочных назначениях.

Возможное добавление доказательной психотерапии или время, потраченное на комплексное обследование пациента, может снизить высокую частоту возникновения ТРД. Это не является рекомендацией для длительной психотерапии. Большинство доказательных методов лечения ограничены по времени. Это даже не призыв к проведению доказательной психотерапии каждому пациенту, но это говорит о необходимости тщательного обследования и установления терапевтических отношений с самого начала. Прежде чем говорить о «резистентности» пациента к болезни или к лечению, стоит попробовать создать терапевтический альянс и, возможно, про-

вести психотерапию. Действительно, для лечения ТРД может потребоваться психотерапия.

### Myrna M. Weissman

Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, Mailman School of Public Health; Division of Translational Epidemiology and Mental Health Equity, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

Перевод: Чибикова Евгения Юрьевна,

г. Самара

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна,

г. Казань

### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
3. American Psychological Association. A clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. Washington: American Psychological Association, 2019.
4. O'Connor E, Senger CA, Henninger ML et al. *JAMA* 2019;321:588-601.
5. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization, 2016.
6. Bolton P, Bass J, Neugebauer R et al. *JAMA* 2003;289:3117-24.
7. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. *World Psychiatry* 2021;20:283-93.
8. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
9. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F et al. *Am J Psychiatry* 2022;179:90-3.

DOI:10.1002/wps.21138

## От терапевтической резистентности к последовательному лечению депрессии

Cuijpers P. From treatment resistance to sequential treatments of depression. *World Psychiatry*. 2023;22(3):418–419. doi:10.1002/wps.21138

McIntyre et al.<sup>1</sup> приводят подробный обзор терапевтически резистентной депрессии (ТРД) и возможных направлений будущих исследований в этой области, которые способствовали бы лучшему пониманию механизмов преодоления резистентности. Однако здесь я акцентирую внимание на том, что понятие ТРД основано на ошибочном представлении об эффективности методов лечения депрессии, и что гораздо целесообразнее сфокусироваться на изучении последовательности применяемых методов. Я также пола-

гаю, что в литературе, посвященной ТРД, наблюдается тенденция к рассмотрению сугубо фармакологических методов лечения и игнорированию ряда наиболее оптимальных из имеющихся в доступе терапевтических вмешательств.

Одна из основных проблем понимания ТРД (определяемой как отсутствие ответа как минимум на два адекватных курса антидепрессантов при адекватных назначениях и приверженности терапии) заключается в том, что она в значительной степени базируется на

ошибочном представлении об эффектах лечения депрессии. С одной стороны, многие пациенты с депрессией выздоравливают без лечения; с другой стороны – показатели положительного ответа на лечение невысоки. Например, мы обнаружили, что положительный ответ был у 41% пациентов, получавших психотерапию (уменьшение симптомов на 50%), в то время как 31% пациентов ответили на плацебо и 17% – на стандартное лечение<sup>2</sup>.

Если мы предположим, чисто теоретически, что следующий курс лечения

будет иметь тот же эффект, что и предыдущий, то в среднем потребуется 2,5 курса лечения на одного пациента, чтобы достигнуть терапевтического эффекта у 100% пациентов. Многим из них потребуется всего один или два курса терапии (65%), а остальным 35% – большее количество (до 10). На практике же количество курсов терапии, необходимых для достижения ответа у всех пациентов, еще больше, поскольку с каждым новым курсом количество пациентов, достигающих при нем положительного ответа, уменьшается<sup>3</sup>.

Частота достижения ремиссии после первого цикла психотерапии (26% после лечения с помощью психотерапии; 17% в условиях плацебо; 12% при стандартном лечении) еще ниже, чем частота положительных ответов на терапию. Это говорит о том, что средний показатель общего количества курсов лечения, необходимых для достижения ремиссии у всех пациентов, даже выше, чем упомянутые 2,5, требующихся для положительного ответа на терапию (>3)<sup>2</sup>. И многие пациенты с положительным ответом на терапевтические мероприятия или достигшие ремиссии, на самом деле так же реагировали бы на прием плацебо. Все это означает, что ТРД является просто логическим результатом ограниченных эффектов лечения. Концепция ТРД предполагает, что существует некий порог, который пациенты должны преодолеть (два неэффективных курса лечения), в то время как на самом деле такого порога не существует. Есть лишь ограниченное количество пациентов, которые ответят на повторный курс лечения, точно так же, как и ограниченное количество отвечает на первый.

Выделяют множество фармакологических, психологических и других методов лечения депрессии – и все они обладают сопоставимой, но ограниченной эффективностью<sup>2,4</sup>. В то же время практически ничего не известно о том, у каких пациентов наступает улучшение от конкретных методов лечения. И очень немного данных о том, какое лечение следует предложить пациенту в первую очередь. Любое лечение потенциально столь же эффективно, как и любое другое. Это означает, что нам очень нужны исследования эффективности различных методов лечения в отношении конкретных пациентов. Но также предстоит разобраться и в последовательности методов: если пациент не реагирует на определенное лечение, какой вид терапии следует предложить следующим, и какой – если второй курс лечения также окажется неэффективным, а далее не помогут третий и чет-

вертый? С этой точки зрения исследование ТРД практически значимо, оно позволит ответить на наш главный вопрос: что мы должны делать, если пациенты не отвечают на несколько видов терапии? Таким образом, хотя концепция ТРД основана на ошибочных представлениях об эффектах от лечения, исследования по самим терапевтическим вмешательствам при ТРД крайне необходимы.

К сожалению, существует и другая серьезная проблема, связанная с изучением ТРД: почти полное отсутствие рассмотрения в этом контексте психотерапевтических методов лечения. В одном систематическом обзоре было собрано в общей сложности 148 различных определений ТРД<sup>5</sup>. Все определения включали по крайней мере одно неудачное лечение антидепрессантами, но только шесть определений (4%) включали один неудачный опыт психотерапии. Это примечательно, поскольку существует не только множество доказательств того, что эффективность психотерапии равноценна эффективности антидепрессантов в краткосрочной перспективе<sup>6</sup>, но и того, что психотерапия более эффективна в долгосрочной перспективе<sup>6,7</sup>, а комбинированное лечение более эффективно, чем фармакотерапия или психотерапия, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе<sup>7</sup>. Кроме того, почти все рекомендации по лечению депрессии включают не только фармакотерапию антидепрессантами, но и психотерапию в качестве терапии первой линии. Это предполагает, что почти все пациенты с депрессией, соответствующей одному из существующих определений ТРД, не получали оптимального из возможных методов лечения. Следует отметить, что в своём обзоре McIntyre et al.<sup>1</sup> предпринимают попытку исправить это упущение в литературе. Тем не менее, большая часть остальных научных публикаций по ТРД безупречны и тяготеют к фармакологическим методам лечения депрессии.

Также существуют некоторые данные о том, что фармакотерапия и психотерапия работают независимо друг от друга и что их эффекты являются взаимодополняющими<sup>8</sup>. В то же время имеются доказательства снижения частоты положительного ответа на лечение при предшествующем применении другого антидепрессанта<sup>4</sup>. Этот факт делает еще менее понятным, почему упомянутые ранее определения ТРД не включают психотерапию, а также дополнительно иллюстрирует предвзятость данной области исследований и указывает на то, что многие пациенты с ТРД просто получали не-

достаточно эффективное лечение до выставления им диагноза ТРД.

Обобщая, можно было бы утверждать, что от концепции ТРД следует отказаться, поскольку она основана на ошибочном представлении о результатах лечения депрессии, и что нам следует перейти к изучению последовательного лечения. Текущие исследования по ТРД очень хорошо вписываются в данный контекст, но также имеют серьезные ограничения, фокусируя внимание на антидепрессантах и исключая психотерапевтические и комбинированные методы лечения.

Такой план работы должен также предусматривать и другие исследовательские вопросы. Например, существует очень мало исследований по последовательному применению психотерапевтических методов лечения депрессии. Хотя сейчас проводится почти 1000 рандомизированных контролируемых испытаний этих методов терапии, практически ничего не известно о том, какой из них следует применять, когда пациент не реагирует на лечение. То же самое применимо и для комбинированных подходов. Несмотря на то что из значительного числа испытаний ясно, что комбинированное лечение более эффективно, чем психотерапия или фармакотерапия по отдельности<sup>6,7</sup>, все же очень мало известно о тактике при отсутствии терапевтического эффекта. Следует ли нам сменить антидепрессант, метод психотерапии или и то и другое вместе? Мы просто не знаем, в то время как это именно те вопросы, на которые нужно ответить, если мы хотим помочь как можно большему числу пациентов.

Пришло время отойти от концепции ТРД и сосредоточиться на исследованиях последовательного лечения, потому что это именно то, в чем пациенты нуждаются больше всего.

## Pim Cuijpers

Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; International Institute for Psychotherapy, Babes-Bolyai University, ClujNapoca, Romania

Перевод: Абдрахманова Анастасия Евгеньевна, г. Москва

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

## Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2021;144:288-99.
3. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ et al. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1059-66.



4. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ et al. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:267-76.
5. Brown S, Rittenbach K, Cheung S et al. *Can J Psychiatry* 2019;64:380-7.
6. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19: 92-107.
7. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
8. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.

DOI:10.1002/wps.21138

## Многогранность терапевтически-резистентной депрессии: предостережения и перспективные направления

Furukawa TA. Complexities of treatment-resistant depression: cautionary notes and promising avenues. *World Psychiatry*. 2023;22(3):419-420. doi:10.1002/wps.21139

Депрессивные эпизоды могут быть легкой степени и преходящими, но зачастую они носят хронический и/или рецидивирующий характер, особенно в условиях медицинских учреждений, оказывающих высокоспециализированную помощь. Как клиницисты мы нередко встречаем людей, находящихся в конце этого спектра с такими тяжелыми состояниями, как, например, «терапевтически резистентная депрессия» (ТРД), и тратим значительную часть своих усилий на их лечение. McIntyre et al.<sup>1</sup> компетентно и всесторонне рассматривают ТРД с позиций определения, распространенности и подходов к терапии, а также описывают дальнейшие перспективы. Здесь я представлю еще несколько точек зрения на эту тему.

Во-первых, у пациентов с ТРД может наблюдаться спонтанная полная ремиссия. В рандомизированных контролируемых исследованиях, изучавших различные стратегии по смене препарата или аугментации терапии, у каждого четвертого пациента наблюдалась ремиссия, даже когда они были переведены в контрольные группы, т.е. продолжали принимать те же антидепрессанты, к которым они оказались невосприимчивыми<sup>2</sup>. Есть нехватка систематических долгосрочных проспективных исследований, посвященных прогнозу ТРД. Одно небольшое исследование показало, что даже среди пациентов, которые не поддавались лечению и страдали хронической депрессией в течение двух лет (в среднем: 8,4 года), 8% (95% ДИ: 3–20) достигли полной ремиссии в течение следующих двух лет<sup>3</sup>. Когда кажется, что ничего не помогает, надежда все еще может быть.

Естественно, вопрос того, как преодолеть ТРД, вызывает наибольшую озабоченность, и McIntyre et al. представляют передовой краткий обзор различных стратегий, доступных сегодня и, возможно, в будущем. Однако, как клиницистам, нам важнее и проще предупредить заболевание, нежели ле-

чить его. В целом, фармакотерапия и психотерапевтические методы одинаково эффективны<sup>4</sup>, за исключением некоторых небольших различий между антидепрессантами и отсутствием очевидных различий между направлениями психотерапии в начале терапии. Однако недавний систематический обзор и сетевой метаанализ<sup>5</sup> выявили важное различие между психотерапией и фармакотерапией с точки зрения не только выздоровления пациентов, но и поддержания их здорового состояния. Начало лечения нового депрессивного эпизода с помощью психотерапии увеличило долю пациентов с устойчивым ответом (т.е. отвечающих на купирующее лечение и поддерживающих этот ответ) более чем на 10 процентных пунктов по сравнению с началом лечения антидепрессантами и их последующим применением после получения ответа. Расширение масштабов психотерапевтических мероприятий может быть одним из косвенных, но важных способов уменьшения негативных последствий ТРД.

Также важно отметить, что слишком агрессивная фармакотерапия может привести к тому, что McIntyre et al. называют «псевдорезистентностью». Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) достигают оптимального баланса между эффективностью и побочными эффектами в минимальных терапевтических дозах<sup>6</sup>, и, несмотря на общепринятую клиническую практику, гибкое титрование дозы с учетом реакции пациента не увеличивает частоту ответа<sup>7</sup>. Повышение дозы после первоначального отсутствия терапевтического ответа не помогает, а только увеличивает количество пациентов, выбывших из-за побочных эффектов.

Необходимо сделать одну небольшую оговорку в отношении распространенности ТРД. Часто в качестве источника этой оценки приводится исследование Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

(STAR\*D), в котором утверждается, что отсутствие эффективности 1–го и 2–го курсов лечения соответствует критериям Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA)/ Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) для ТРД, т.е. равно недостаточному ответу на прием двух и более антидепрессантов. Оценка распространенности ТРД в этом случае составляет 55%. Однако следует учитывать, что 17% пациентов, начавших первый курс лечения в этом исследовании, до включения в протокол уже принимали антидепрессанты по поводу индексного эпизода, средняя продолжительность которого на тот момент уже превышала два года. Таким образом, истинная оценка неэффективности антидепрессивной терапии эпизодов большого депрессивного расстройства, ранее не подвергавшихся лечению, может быть ниже. Другое крупное исследование антидепрессивной терапии – Strategic Use of New Generation Antidepressants for Depression (SUN@D) включало только ранее не подвергавшиеся лечению эпизоды депрессии и после подстановки для отсутствующих данных установило, что суммарный показатель ремиссии составил 37% (95% ДИ: 35–39) к 9-й неделе и 52% (95% ДИ: 50–54) к 25-й неделе<sup>8</sup>.

McIntyre et al. подчеркивают отсутствие консенсуса в отношении определения ТРД. Мы согласны с тем, что это затрудняет выявление факторов риска и эффективных методов лечения. Однако мы также задаемся вопросом, не может ли такая вариабельность в определении ТРД быть измеримой с гетерогенностью самой депрессии. Другими словами, резистентность к лечению проявляется разными способами и в разной степени. Если диагноз ТРД призван помочь определить дальнейшую терапевтическую тактику, то могут ли разные

определения на самом деле предполагать разные методы лечения? Например, может ли ТРД 1-го типа лучше всего лечиться антипсихотиками; 2-го типа – глутаматергическими препаратами; 3-го типа – нейростимуляционной терапией, включая электросудорожную терапию или транскраниальную магнитную стимуляцию, а 4-го типа – комбинированной психотерапией? Когда ТРД перерастает в стойкое депрессивное расстройство, поисковое исследование позволяет предположить, что такие характеристики пациентов, как исходный уровень тяжести депрессии и тревоги, предшествующее лечение и негативный детский опыт, могут ослаблять относительную эффективность психотерапии, фармако-

терапии или их комбинации<sup>9</sup>. Мы еще далеки от персонализированной, дифференцированной терапии ТРД, но благодаря систематическим и скоординированным усилиям, возможно, получится достичь этого уровня знаний в течение следующих одного или двух десятилетий.

#### Toshi A. Furukawa

Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan

Перевод: Абдрахманова Анастасия Евгеньевна, г. Москва

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

#### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Davies P, Ijaz S, Williams CJ et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD010557.
3. Furukawa T, Awaji R, Nakazato H et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:19-24.
4. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
5. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
6. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:601-9.
7. Furukawa TA, Salanti G, Cowen PJ et al. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:401-9.
8. Kato T, Furukawa TA, Mantani A et al. *BMC Med* 2018;16:103.
9. Furukawa TA, Efthimiou O, Weitz ES et al. *Psychother Psychosom* 2018;87:140-53. DOI:10.1002/wps.21139

## Психоделический опыт и терапевтически-резистентная депрессия

Goodwin GM. The psychedelic experience and treatment-resistant depression. *World Psychiatry*. 2023;22(3):420–422. doi:10.1002/wps.21140

McIntyre et al.<sup>1</sup> в своем исследовании подчеркивают, что интерес к использованию серотониновых агонистов, таких как псилоцибин, в лечении ТРД растет значительно быстрее, чем собираются убедительные доказательства для формирования окончательного вывода.

После превращения в псилоцибин активирует 5HT<sub>2A</sub>-рецепторы, усиливая функционирование ГАМК в локальных сетях коры головного мозга и увеличивая конфигурацию нейронных связей между функциональными зонами головного мозга. Немедленные последствия этого можно измерить у здоровых добровольцев и пациентов с использованием Шкалы оценки измененных состояний сознания (Altered State of Consciousness Rating Scale, 5D-ASC) по пяти доменам – океаническая безграничность, тревожное растворение эго, визуальная реструктуризация, слуховые обманы восприятия, снижение бдительности<sup>2,3</sup>.

Хотя содержание этих переживаний крайне индивидуально, их форма относительно стереотипна и очень схожа между различными исследуемыми группами. Несмотря на то что личностные и эмоциональные аспекты могут оказывать влияние на силу эффекта, нельзя считать его всего лишь воображаемым или внушенным.

Крупнейшее рандомизированное контролируемое исследование псилоцибина по лечению ТРД (COMP001) показало поразительный дозозависимый эффект препарата<sup>4</sup>. Исследуемый

препарат — COMP360 (синтетическая форма псилоцибина) в дозе 25 мг оказал значительно больший эффект на симптомы депрессии, чем в дозе 1 мг в 3-недельной первичной конечной точке. Эффект в дозе 10 мг был промежуточным и имел тенденцию к угасанию, со временем приближаясь к эффекту дозы в 1 мг. Преимущество дозы 25 мг по сравнению с двумя другими дозами наблюдалось вплоть до 12-й недели. Выраженность океанической безграничности, в частности, коррелировала с результатами, полученными с применением стандартных шкал оценки настроения.

Основные возражения тому простому объяснению, что псилоцибин действительно способствует уменьшению симптомов депрессии при ТРД или большом депрессивном расстройстве (БДР) в целом, были резюмированы McIntyre et al.<sup>1</sup>. Во-первых, психоделический опыт часто называют «разослепляющим». В стандартных рандомизированных контролируемых исследованиях это подразумевает, что активный лекарственный препарат идентифицируется из-за какого-то побочного эффекта или другого признака, когда в идеале он должен быть неотличим от плацебо. В ситуации с псилоцибином и другими подобными препаратами реальная проблема заключается в *отсутствии* психоделического опыта, позволяющего пациентам обнаружить, что они получают плацебо, низкие дозы псилоцибина или другой препарат. Объ-

зательно ли происходит подобное «разослепление» и имеет ли это значение? Я бы, возможно, не согласился<sup>5</sup> по той причине, что психоделический опыт в пределах применяемых в настоящее время доз довольно изменчив. Перекрытие между различными дозами активного вещества из-за этой изменчивости означает, что дозозависимую связь невозможно с уверенностью приписать «разослеплению», поскольку ни пациент, ни медперсонал не могут быть уверены в том, какая конкретно доза была применена. Особенно в том случае, когда пациенты ранее не имели психоделического опыта, так же, как и более 90% участников исследования COMP001.

Кроме того, проблема с «разослеплением» неактивной дозы теоретически касается потенциала эффекта ноцебо. В этом контексте термин «ноцебо» указывает на вероятность того, что «разослепление» может привести к снижению пациентами оценок таких субъективных показателей, как настроение, в сравнении с ситуацией, когда действующая доза просто оказалась неэффективной.

Этот эффект можно проверить в любом достаточно крупном исследовании при сравнении профиля неэффективности лечения в группе плацебо-контроля с таковым в активной группе. Обычно это не проводится в стандартных исследованиях, но в случае с эсциталопрамом сводный анализ достоверно показал сходство профи-

лей эффективности и неэффективности лечения вне зависимости от получения действующего вещества либо плацебо<sup>6</sup>. Кроме того, от «разослепления» можно было бы ожидать большего количества нежелательных явлений, включая суицидальные тенденции, однако во время проведения исследования COMR001 таких случаев в группе получающих дозу 1 мг не было зафиксировано.

Во-вторых, любая психотерапия, проводимая параллельно с фармакотерапией, может быть потенциально искажающим результатом фактором: действительно, нередко можно услышать распространенное выражение «психотерапия с использованием психоделиков» как некорректного синонима лечения псилоцибином. Данное выражение применимо к 3,4-метилендиоксиметамфетамину (MDMA), который повышает потенциал пациента к эмпатии и взаимодействию с психотерапевтом<sup>7</sup>. Использование псилоцибина в таких целях нецелесообразно, поскольку психоделический опыт несовместим с психотерапией в традиционном понимании. Психологическая поддержка, оказываемая в клинических исследованиях псилоцибина, предполагает подготовку, поддерживающее присутствие в день приема препарата и помощь в последующей интеграции. Подготовка подразумевает обучение, разъяснение и установление доверия. Поддержка в моменты психоделического опыта обычно минимальна – пациенты надевают маски на глаза, слушают музыку, и их побуждают направить свое внимание вовнутрь. Интеграция представляет собой ненавязчивый распрос об опыте и о том, каким пациенты видят его влияние на свои будущие убеждения и поведенческие паттерны. В большинстве исследований по депрессии было предусмотрено проведение двух визитов длительностью по одному часу.

Во всех опубликованных на данный момент исследованиях по ТРД и большому депрессивному расстройству высокие показатели депрессии были

зарегистрированы на начальном этапе, после подготовительных мероприятий. Более того, в исследовании COMR001 явное улучшение настроения на следующий день после приема препарата проявилось еще до проведения интеграции. Таким образом, нет оснований связывать клиническое улучшение с чем-либо, кроме воздействия препарата в дни его приема. С точки зрения механизма действия, это важный вывод, поскольку, если бы психотерапия являлась основным механизмом изменения состояния пациентов, понимание вклада препарата было бы весьма сложным и это могло бы помешать одобрению его в качестве лекарственного средства.

Предположение, что лечение псилоцибином обязательно «сочетается с психотерапией», несет в себе риски, поскольку нерегулируемая психотерапевтическая практика может повлечь за собой этические нарушения. Подобная практика «психотерапии с использованием психоделиков», по данным недавних публикаций, несет высокие риски<sup>8</sup>. Это еще одна причина для снижения акцента на роли психотерапии, если, как в случае с MDMA, это не является ключевым элементом лечения пациента. Несмотря на это, нельзя недооценивать вклад психологической поддержки в обеспечение оптимального психоделического опыта. Кроме того, такая поддержка этически необходима для обеспечения безопасности пациента в дни приема препарата. Квалификация и подготовка специалистов, оказывающих такую поддержку, должны соответствовать высоким стандартам, а также необходимо четкое следование протоколу. Однако профессиональный опыт терапевта в этом случае не столь важен, поскольку речь идет не о психотерапевтическом лечении. Сложно представить, как еще меньший набор мероприятий мог бы быть безопасно использован для «анализа» подхода и создания «доказательной базы», как это было предложено McIntyre et al.

Потенциал псилоцибина для усиления эффекта психотерапии в тради-

ционном понимании представляет большой научный интерес. В исследованиях на животных активация 5HT<sub>2A</sub>-рецепторов приводила к изменению синоптических передач, что может лежать в основе поведенческой пластичности<sup>9</sup>. Задача будущих исследований наряду с безопасным проведением подобных экспериментов состоит в выборе подходящего дополнительного лечения, которое может потенциально улучшить результаты в долгосрочной перспективе, будь то фармакологическое, нейростимулирующее или психотерапевтическое. В настоящее время основной задачей является успешное завершение 3-й фазы исследования для последующего одобрения псилоцибина в качестве лекарственного средства. Этой цели мы еще не достигли.

### Guy M. Goodwin

University of Oxford, Oxford, UK

G.M. Goodwin – главный врач COMPASS Pathways plc, дочерняя компания которого – COMPASS Pathfinder Ltd, где проводилось исследование COMR001.

Перевод: Костенкова Ксения Романовна, г. Москва

Редактура: Бейбалаева Танголь Загировна, г. Казань

### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Dittrich A. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:80-4.
3. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. *PLoS One* 2010;5:e12412.
4. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. *N Engl J Med* 2022;387:1637-48.
5. Goodwin GM, Croal M, Marwood L et al. *J Affect Disord* 2023;328:1-5.
6. Thase ME, Larsen KG, Kennedy SH. *Br J Psychiatry* 2011;199:501-7.
7. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A et al. *Nat Med* 2021;27:1025-33.
8. McNamee S, Devenot N, Buisson M. *JAMA Psychiatry* 2023;80:411-2.
9. van Elk M, Yaden DB. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;140:104793.

DOI:10.1002/wps.21141

## Терапевтически резистентная депрессия: где искать надежду?

Souery D. Treatment-resistant depression: where to find hope? *World Psychiatry*. 2023;22(3):422-423. doi:10.1002/wps.21141

Статья McIntyre et al.<sup>1</sup> – это не просто очередной литературный обзор о терапевтически резистентной депрессии (ТРД). Она призывает к единому мнению и предлагает конкретную ос-

нову для конструктивного размышления на данную тему. Более того, она рассматривает эту проблему с разных сторон, в том числе сложных и неожиданных.

С 1970-х годов исследования ТРД изобиловали вариантами определения этого состояния<sup>2</sup>. Сначала они были, в основном, чрезмерно сложными, подробными и тщательно продуманными,



но при этом абсолютно неприменимы в клинической практике.

McIntyre et al. подробно описывают, какого определения ТРД мы придерживаемся в настоящее время, и подчеркивают его неоднозначность, поскольку оно состоит из множества элементов, рассмотренных со слишком большого количества разных углов. Несмотря на наличие прагматического определения, предложенного регуляторными органами США и Европы, клиницисты и исследователи продолжают его активно дополнять.

В основном большая часть попыток дать определение ТРД описывает ее концепцию с точки зрения неудач в лечении, то есть количества и типа антидепрессантов, которые оказались неэффективными при лечении депрессивного эпизода. Хотя подобный подход справедлив и прагматичен, следует отметить, что он не приводит к полному пониманию проблемы. Некоторые определения предлагают включить и другие параметры, связанные напрямую с лечением. Это относится, например, к Модели стадирования Maudsley (Maudsley Staging Model), которая пытается определить степень резистентности по тяжести и длительности депрессивного эпизода, в дополнение к вариантам лечения, не давшим результата<sup>3</sup>. Эти измеряемые переменные, безусловно, влияют на резистентность к лечению, и учет этих дополнительных данных при определении ТРД может быть весьма полезным.

Но что, если на самом деле мы движемся не в том направлении? ТРД может быть лишь указанием на то, что следует учитывать разные составляющие, а именно факторы, на которые не нацелено действие антидепрессантов. Несомненно, значительных результатов можно достигнуть, экспериментируя с различными антидепрессантами и способами их применения при ТРД. Статья McIntyre et al. исчерпывающе рассматривает различные «тактики», которые могут быть применены. Но становится очевидным, что длительное применение антидепрессантов, а также их замена или комбинирование часто не дают ожидаемого эффекта, как если бы с помощью антидепрессантов мы воздействовали только на видимый, симптоматический компонент, в то время как существуют другие, более фундаментальные аспекты, которые вызывают резистентность к лечению.

Некоторым доказательством этого могут быть случаи, когда применение

препаратов отличных от антидепрессантов демонстрирует лучшие результаты при ТРД. В исследовании подчеркивается, что комбинация антипсихотиков второго поколения или кетамин/эскетамин с антидепрессантом является одной из наиболее эффективных стратегий при лечении ТРД. Предварительные данные также свидетельствуют о том, что применение психологической терапии может обеспечивать быстрое и, возможно, долгосрочное облегчение симптомов у взрослых с ТРД. Таким образом, лечение, направленное не только на депрессивные симптомы, способно значительно улучшать недостаточные результаты лечения антидепрессантами. Возможно, эти способы лечения действуют на нейрофизиологические или психологические аспекты, предшествующие депрессии, которые могут играть важную роль в отсутствии ответа на антидепрессанты. Так, например, недостаточная нейропластичность при ТРД может быть основным фактором, на который кетамин/эскетамин или психологические аспекты оказывают влияние. Более того, по меньшей мере 6 ссылок в статье посвящены связи между детскими травмами и ТРД, что может рассматриваться как еще один ключевой фактор терапевтической резистентности, на который могут быть нацелены методы лечения ТРД. Возможно, потребуется пациент-ориентированный подход, в частности для людей с неудачным опытом применения ряда антидепрессантов, фокусирующийся на причинах, поддерживающих и лечебных аспектах ТРД<sup>4</sup>.

Все эти рассуждения также могут стать стимулом к рассмотрению резистентности к лечению в свете трансдиагностического подхода. Может быть, такие факторы, как детские травмы, их отрицательное воздействие на нейропластичность и нарушения, которые они вызывают в центрах страха и управления эмоциями, являются трансдиагностическими элементами, участвующими в резистентности к лечению в целом.

В главе, посвященной терапевтическим стратегиям, авторы углубляются в различия подходов к замене антидепрессантов как в пределах одного класса, так и между разными классами для лечения ТРД. Доказательств в пользу сочетания антидепрессантов из разных классов немного. Papakostas et al.<sup>5</sup> опубликовали первый метаанализ,

сравнивавший различные стратегии по замене препарата у пациентов с депрессией, которые не ответили на СИОЗС, например, на другой СИОЗС или на антидепрессант другого класса. Результаты показали лишь незначительные преимущества перехода от одного класса антидепрессантов к другому для достижения ремиссии. Однако не все классы антидепрессантов были учтены: в метаанализе были использованы только венлафаксин, миртазапин, бупропион. В последующем было опубликовано несколько результатов исследований, которые не показали преимуществ при переходе к другому классу антидепрессантов<sup>6-9</sup>.

Таким образом, при лечении ТРД надежда может заключаться в подходе, который учитывает более фундаментальные аспекты, чем просто депрессивная симптоматика. Антидепрессанты могут помогать до определенного предела, но они не могут целенаправленно воздействовать на эти более глубокие причины. Депрессивная симптоматика, возможно, является лишь последним проявлением, вызванным рядом основных факторов, которые требуют более пристального внимания и тщательного изучения.

### Daniel Souery

Psy Pluriel – Epsilon Caring for Mental Health, Bruxelles, Belgium

Перевод: Костенкова Ксения Романовна, г. Москва

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

### Библиография

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Kasper S, Montgomery S, Souery D et al. In: Kasper S, Montgomery S (eds). *Definitions and predictors of treatment-resistant depression*. Hoboken: Wiley Blackwell, 2013:1-20.
3. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. *BMC Psychiatry* 2018;18:100.
4. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. *Psychol Med* 2022;52:419-32.
5. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
6. Bschor T, Baethge C. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:174-9.
7. Souery D, Serretti A, Calati A et al. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:364-75.
8. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA et al. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836-55.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.

DOI:10.1002/wps.21141

# Траектория развития позитивных и негативных симптомов в течение 20 лет после первого психотического эпизода у пациентов с расстройствами шизофренического спектра: результаты исследования OPUS

Marie Starzer<sup>1,2</sup>, Helene Gjervig Hansen<sup>1,2</sup>, Carsten Hjorthøj<sup>1,3</sup>, Nikolai Albert<sup>1,4</sup>, Merete Nordentoft<sup>1,2</sup>, Trine Madsen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Copenhagen Research Center for Mental Health – CORE, Mental Health Center Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>3</sup>Department of Public Health, Section of Epidemiology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>4</sup>Mental Health Centre Amager, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

Перевод: Куликова Валерия Сергеевна, г. Москва  
Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M, Madsen T. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. *World Psychiatry*. 2023;22(3):424-432. doi:10.1002/wps.21121

**Резюме.** Целью исследования было выявление траектории развития позитивных и негативных симптомов в течение 20 лет после первого психотического эпизода в выборке пациентов с расстройствами шизофренического спектра, диагностированными согласно критериям МКБ-10, а также выявление исходных особенностей и долгосрочных последствий подобных состояний. В исследование были включены 373 участника. Симптомы оценивали в начале исследования и через 1, 2, 5, 10 и 20 лет с использованием Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS). Был применен метод смешанного моделирования латентных траекторий для выделения конкретных вариантов динамики и мультиномиальный регрессионный анализ для исследования взаимосвязи возможных предикторов с полученными вариантами. Было выявлено пять вариантов динамики положительных симптомов: ранняя стойкая ремиссия (50,9% выборки), стойкое улучшение (18,0%), интермиттирующее течение (10,2%), рецидив с умеренно выраженными симптомами (11,9%) и непрерывное течение с тяжелыми нарушениями (9,1%). Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (отношение шансов, ОШ: 2,83; 95% ДИ: 1,09–7,38,  $p=0,033$ ), большая продолжительность нелеченного психоза (ОШ: 1,02; 95% ДИ: 1,00–1,03,  $p=0,007$ ) и большая выраженность негативных симптомов (ОШ: 1,60; 95% ДИ: 1,07–2,39,  $p=0,021$ ) оказались предикторами рецидива с умеренно выраженными симптомами. При этом лишь большая продолжительность нелеченного психоза (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,02,  $p=0,030$ ) предсказывала непрерывное течение с тяжелыми нарушениями. Было выявлено два варианта развития негативных симптомов: ремиссия (51,0%) и персистирование симптоматики (49,0%). Факторами риска персистирования негативных симптомов были мужской пол (ОШ: 3,03; 95% ДИ: 1,48–6,02,  $p=0,002$ ) и более длительная продолжительность нелеченного психоза (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,02,  $p=0,034$ ). Вариант течения, характеризовавшийся непрерывным развитием позитивной и негативной симптоматики, был ассоциирован с более низким уровнем нейрокогнитивных функций, при оценке по шкале BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) ( $z$ -показатель:  $-0,78$ , ДИ:  $-1,39$  –  $-0,17$ , для позитивных симптомов;  $z$ -показатель:  $-0,33$ , ДИ:  $-0,53$  –  $-0,13$ , для негативных симптомов). Те же тенденции были связаны с более высоким использованием антипсихотических препаратов в течение 20 лет наблюдения (постоянные позитивные симптомы: 78%; постоянные негативные симптомы: 67%). Эти данные позволяют предположить, что у большинства пациентов с расстройствами шизофренического спектра после первого психотического эпизода наблюдается становление ранней ремиссии в отношении позитивной симптоматики. Длительная продолжительность нелеченного психоза и сопутствующее злоупотребление психоактивными веществами являются модифицируемыми предикторами неблагоприятных вариантов динамики положительных симптомов у этих пациентов. Примерно у половины пациентов выраженность негативной симптоматики не уменьшается с течением времени. Эти симптомы, помимо того, что они связаны с плохим социальным и нейрокогнитивным функционированием, могут мешать пациентам обращаться за помощью.

**Ключевые слова:** первый психотический эпизод, позитивные симптомы, негативные симптомы, траектория развития симптомов, предикторы развития симптомов, нейрокогнитивные функции.

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность шизофрении составляет примерно 1–2% от мировой популяции<sup>1,2</sup>. Это заболевание является основной причиной нетрудоспособности во всем мире<sup>3</sup>. Шизофрения часто начинается в раннем возрасте и ассоциирована со стойкими нарушениями социального и профессионального функционирования<sup>4</sup>, а также со значительными сложностями как для пациентов, так и для их родственников.

В динамике заболевания у разных пациентов могут наблюдаться значительные отличия<sup>5</sup>. У одних отмечается хроническое течение, в то время как у других заболевание протекает с ремиссиями или даже полным выздоровлением<sup>6–8</sup>. Основные клинические проявления расстройства включают в себя позитивную и негативную симптоматику, но у пациентов также может быть выявлен когнитивный дефицит и широкий спектр других субъективных симпто-

мов<sup>9–10</sup>. Иными словами, у большой группы пациентов с расстройствами шизофренического спектра выявляются различные формы течения болезни, одни более тяжелые, другие – менее. Применение метода смешанного моделирования латентных траекторий (latent class growth mixture modelling, LCGMM) делает возможным выделение групп пациентов с конкретными траекториями развития симптомов<sup>11</sup>, что позволяет изучить взаимосвязь между социально-демографическими показателями, клиническими особенностями и социальным функционированием.

Исследования, проведенные в XX веке, показали большую гетерогенность вариантов течения болезни после первого психотического эпизода<sup>12,13</sup>. Кросс-секционные исследования предоставили ценные знания о психопатологической структуре расстройств в определенные моменты времени, но не дали информации о проявлениях болезни с течением времени. Сбор данных, полученных в ходе длительного наблюдения, способствовал лучшему пониманию

динамики заболевания. Исследование графства Суффолк (Suffolk County Study), целью которого было изучение социального функционирования, выявило тяжелую и стойкую социальную дезадаптацию у 75% пациентов с психотическими расстройствами<sup>14</sup>. В других исследованиях за траекторией развития симптомов шизофрении велось наблюдение длительностью от нескольких недель до 10 лет<sup>10</sup>. В этих исследованиях у большинства пациентов отмечалось раннее или отсроченное обратное развитие позитивных симптомов, за которым следовала стабилизация состояния, в то время как в отношении негативных симптомов у большинства пациентов выявлялась лишь незначительная положительная динамика<sup>10,15</sup>. Именно изучение негативных симптомов представляет особый интерес, их персистенция сопряжена с высоким риском таких неблагоприятных исходов, как социальная изоляция, безработица и проблемы с соматическим здоровьем<sup>16,17</sup>. Кроме того, возможности лечения стойких негативных симптомов весьма ограничены<sup>18,19</sup>. Отрицательная динамика симптомов ранее была связана с некоторыми социально-экономическими проблемами, а также такими демографическими и клиническими переменными, как мужской пол, низкий уровень преморбидного функционирования, злоупотребление психоактивными веществами и диагноз «шизофрения»<sup>20,21</sup>.

Определение траектории развития симптомов в контексте современного лечения у однородных подгрупп пациентов с расстройствами шизофренического спектра в ходе долгосрочных исследований имеет высокий научный и клинический приоритет, поскольку это поможет планировать лечение и, возможно, выявить биологические корреляты. Выявление предикторов хронификации заболевания облегчит разработку новых комплексных подходов к терапии.

Целью настоящего исследования было изучение 20-летней траектории развития позитивных и негативных симптомов после первого психотического эпизода у пациентов с диагнозом «расстройство шизофренического спектра» по МКБ-10. Мы также изучили, возможно ли, опираясь на преморбидные особенности, предсказать траектории динамики заболевания, и выяснили, связаны ли конкретные траектории заболевания с клиническими и функциональными исходами по прошествии 20 лет.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования и участники

В данном проспективном 20-летнем исследовании была проведена повторная оценка состояния участников из рандомизированного контролируемого исследования OPUS. В период с 1998 по 2000 год было набрано 578 участников с расстройствами шизофренического спектра (МКБ-10: F20-F25, F28-F29). Критериями включения были первый психотический эпизод, возраст от 18 до 45 лет и длительность непрерывного лечения антипсихотиками не более 12 недель. Пациенты были распределены на группы случайным образом для получения специализированного лечения на ранней стадии (включающего асертивное лечение, вовлечение семьи и психообразование) или стандартного лечения<sup>22</sup>. Все участники дали письменное согласие и получили подробные разъяснения по поводу проводимого исследования. Состояние пациентов оценивалось в начале исследования и через 1, 2, 5, 10 и 20 лет.

Каждое последующее наблюдение проводилось независимым клиническим персоналом, не знавшим первоначального распределения лечения. Оценка состояния проводилась посредством полуструктурированного личного интервью с последующим анкетированием. Для обеспечения высокой надежности инструментов оценки проводились регулярные заседания экспертов.

Две группы пациентов, сформированные с учетом получаемого лечения, были объединены в одну большую когорту, так как основная задача данного исследования состояла в изучении различных вариантов динамики позитивных и негативных симптомов, а характер проводимой терапии не влиял на результаты в 5-летней перспективе. В 20-летнее наблюдение мы включили 373 участника с полными данными о симптомах в начале исследования и в дальнейшем. Из этих пациентов 23 приняли участие в двух, 31 – в трех, 94 – в четырех, 132 – в пяти и 93 – в шести интервью (см. дополнительную информацию).

### Оценка положительных и отрицательных симптомов

Симптомы оценивали исходно и через 1, 2, 5, 10 и 20 лет, были применены Шкала оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS)<sup>23</sup> и Шкала оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS)<sup>24</sup>. По обоим параметрам была рассчитана сумма баллов от 0 до 5. Выраженности позитивной симптоматики соответствовал средний балл показателей галлюцинаций и бреда. Выраженность негативной симптоматики оценивалась с учетом среднего балла всех четырех показателей негативных доменов в SANS<sup>25</sup>. Если по всем общим показателям симптомов оценка составляла 2 балла или меньше, то такое состояние расценивалось как клиническая ремиссия<sup>26</sup>.

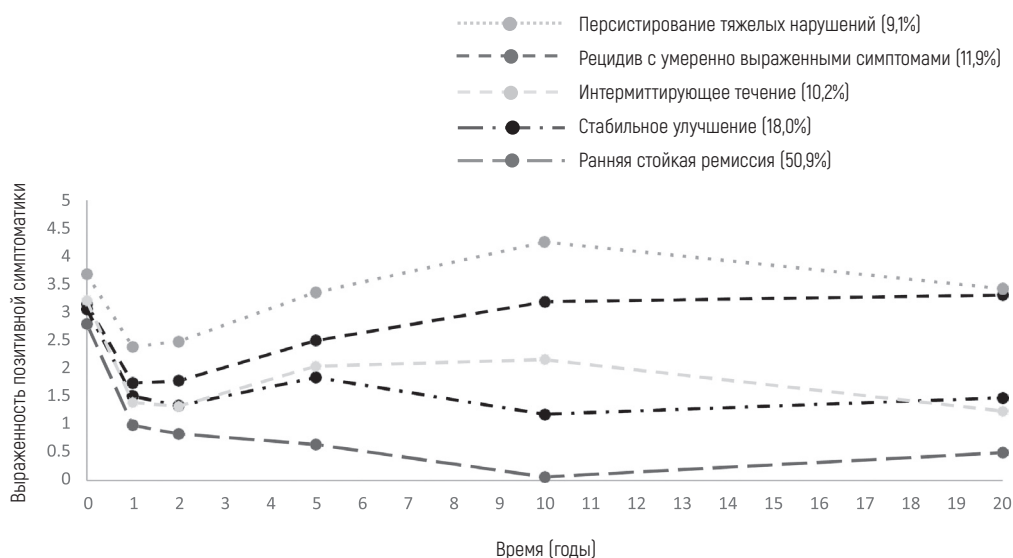
### Основные факторы риска

Переменными, рассмотренными как возможные факторы, обуславливающие траекторию развития заболевания, были: возраст, пол, основной диагноз по МКБ-10, установленный согласно Системе клинического анализа в нейропсихиатрии (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry – SCAN)<sup>27</sup>; диагноз расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, устанавливался по результатам того же интервью; оценка общего уровня функционирования от 0 до 100 баллов с применением Шкалы глобальной оценки функционирования (Global Assessment of Functioning – GAF)<sup>28</sup>; оценка позитивной, негативной симптоматики, а также симптомов дезорганизации от 0 до 5 баллов, проводимая с помощью SANS и SAPS; вид лечения (раннее вмешательство либо стандартная терапия); наличие среднего общего образования; преморбидное социальное и академическое функционирование, оцениваемое с использованием Шкалы преморбидного функционирования (Premorbid Adjustment Scale – PAS)<sup>29</sup>; продолжительность нелеченого психоза, которая оценивалась по результатам Интервью для ретроспективной оценки начала шизофрении (Interview for Retrospective Assessment of Onset of Schizophrenia – IRAOS)<sup>30</sup> и выражалась в количестве месяцев персистенции хотя бы одного психотического симптома до начала лечения<sup>31</sup>.

### Отдаленные исходы

Мы изучили связь между траекториями развития позитивных и негативных симптомов и отдаленными исходами, изучаемыми в течение 20 лет наблюдения. Измерялись следующие результаты: а) скорость выздоровления, определяемая как отсутствие психотических эпизодов, отсутствие госпитализации в психиатрический стационар и необходимости в социальном жилье в течение последних двух лет, вовлеченность в учебу или работу, и текущий балл по шкале GAF  $\geq 60$ ; б) для траекторий динамики позитивных симптомов – ремиссия негативных симптомов; для траекторий динамики негативных симптомов – ремиссия позитивных





**Рисунок 1.** Траектория развития позитивных симптомов у пациентов с диагностированными в соответствии с МКБ-10 расстройствами шизофренического спектра в течение 20 лет после первого психотического эпизода.

симптомов; в) социальное функционирование, оцениваемое по Шкале личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance scale – PSP)<sup>32</sup>, по которой можно оценить четыре области социального функционирования (полезная деятельность, межличностные отношения, самообслуживание, агрессивное и социально неприемлемое поведение), объединяемые и оцениваемые в диапазоне от 0 до 100 баллов; d) когнитивное функционирование, измеренное с помощью шкалы Краткой оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS)<sup>33</sup> и представленное в виде z-оценок; e) текущий диагноз «шизофрения» на основе SCAN; и f) текущее лечение антипсихотическими препаратами.

### Статистический анализ

Мы применили сочетание метода смешанного моделирования латентных траекторий (Latent Growth Mixture Modelling – LGMM) и анализа латентных траекторий (Latent Class Growth Analysis – LCGA) для оценки динамики позитивных и негативных симптомов<sup>34</sup>. В результате применения этого подхода были сформированы подгруппы (классы) на основе прототипических моделей, учитывающих начальные значения параметра (intercept) и наклона (slope). Чтобы обработать недостающие данные, мы применили метод максимального правдоподобия с полной информацией<sup>35</sup>.

Были рассмотрены модели LGMM и LCGA с разными функциями траектории (т.е. линейными, квадратичными или кубическими) и растущим числом классов. Был изучен ряд оценок соответствия модели и особенностей модели, чтобы выбрать модель с наилучшим соответствием данных, включая информационный критерий Акаике (Akaike information criteria – AIC), информационный критерий Байеса (Bayesian information criteria – BIC) и скорректированный по размеру выборки BIC (adj. BIC), энтропию модели, размер класса и точность, а также проверили соответствие модели с добавлением дополнительного класса с помощью тестов соотношения вероятностей Ло-Менделла-Рубина и Вуонг-Ло Менделла-Рубина.

Были протестированы базовые переменные в качестве предикторов принадлежности к тем или иным вариантам динамики с применением трехэтапного подхода<sup>36</sup>, при котором ковариаты не включаются в моделирование траекторий, а рассматриваются как вспомогательные переменные,

так что они не влияют на формирование траекторий. Следовательно, сначала устанавливается принадлежность к классу, а затем проверяются предикторы принадлежности к выделенным траекториям. Сначала базовые переменные были протестированы одномерно, а затем все значимые ковариаты были включены в многомерную мультиномиальную модель логистической регрессии. Уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) и соответствующими значениями  $p$ . Чтобы исследовать связь между траекторией и отдаленными исходами, был применен метод Ланса<sup>37</sup>. Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения Mplus версии 7.

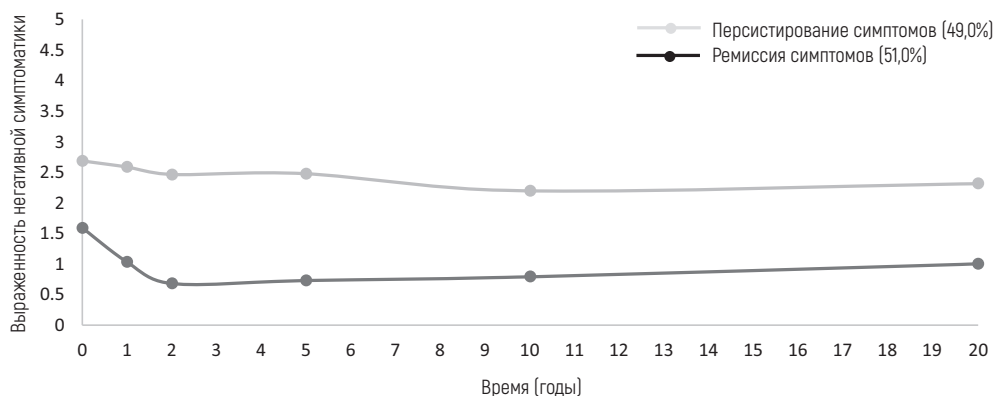
## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Анализ отсева

В исследование были включены в общей сложности 373 участника. В ходе анализа отсева было обнаружено, что пациенты, продолжившие участие в исследовании, не отличались от выбывших по исходным психопатологическим характеристикам (включая долю лиц с диагнозом шизофрении и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и средние баллы по показателям позитивных и негативных симптомов), медиане продолжительности нелеченного психоза, профессиональному статусу, доле пациентов, получивших общее среднее образование, и средним показателям преморбидного социального и академического функционирования. Пациенты, продолжившие участие в исследовании, были несколько моложе, чем выбывшие ( $26,2 \pm 6,2$  против  $27,8 \pm 6,8$  лет), реже были мужчинами ( $55,1\%$  против  $64,0\%$ ), имели более высокий уровень глобального функционирования (средний балл GAF:  $41,0 \pm 13,7$  против  $37,7 \pm 11,9$ ) и имели более высокие показатели самостоятельного проживания ( $95,5\%$  против  $87,6\%$ ) (см. дополнительную информацию).

### Траектории позитивных симптомов

Для выявления позитивных симптомов мы оценили ряд линейных, квадратичных и кубических моделей LCGA и LGMM от одного до шести классов (см. дополнительную информацию). На основе тестов отношения правдоподобия



**Рисунок 2.** Траектория развития негативных симптомов у пациентов с диагностированными в соответствии с МКБ-10 расстройствами шизофренического спектра в течение 20 лет после первого психотического эпизода.

биа была выбрана пятиклассная модель, поскольку она обладала более высокой степенью соответствия по сравнению с четырехклассной моделью. Показатели энтропии были высокими как для моделей с четырьмя, так и для моделей с пятью классами (0,834 против 0,949), но показатели точности отдельных классов в модели с пятью классами были выше (все выше 0,95), что свидетельствует о более высокой точности классификации (см. дополнительную информацию).

Было выделено пять типов динамики позитивных симптомов: ранняя стойкая ремиссия (50,9%); стабильное улучшение (18,0%), отличавшееся более медленным обратным развитием симптомов в течение первых пяти лет с последующей стабилизацией состояния; интермиттирующее течение (10,2%), характеризующееся чередованием периодов рецидивов и ремиссий симптомов; рецидив с умеренно выраженными симптомами (11,9%), в ходе которого выраженность симптомов значительно снизилась в первые годы, за чем следовало медленное, но непрерывное нарастание позитивной симптоматики; и персистенция тяжелых нарушений (9,1%), характеризующееся небольшим уменьшением выраженности симптомов в течение первого года, за которым следовало стабильное непрерывное прогрессирование позитивной симптоматики (Рисунок 1).

### Траектории негативных симптомов

Для выявления вариантов динамики негативных симптомов мы оценили серию моделей, созданных с помощью LCGA и LGMM, включавших от одного до пяти классов (см. дополнительную информацию). Была выбрана модель LCGA с двумя классами, поскольку она имела более высокую энтропию и классовую точность (оба класса выше 0,93), чем модели с большим количеством классов (точность всех классов ниже, чем 0,93). Было выделено две траектории динамики негативной симптоматики: ремиссия симптомов (51,0% выборки), характеризовавшаяся исходно низкой выраженностью негативных симптомов с формированием ремиссии в течение первых двух лет, и персистенция нарушений (49,0%) с выраженной негативной симптоматикой на исходном этапе и отсутствием изменений с течением времени (Рисунок 2).

### Основные предикторы траектории развития симптомов

#### Позитивная симптоматика

Используя одномерный мультиномиальный логистический регрессионный анализ, были определены исходные ха-

рактеристики, связанные с благоприятным течением заболевания, за ориентир при этом была взята ранняя стойкая ремиссия (см. дополнительную информацию). Затем значимые предикторы были введены в многофакторный анализ. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ОШ: 2,83, 95% ДИ: 1,09–7,38,  $p=0,033$ ), большая продолжительность нелеченного психоза (ОШ: 1,02, 95% ДИ: 1,00–1,03,  $p=0,007$ ) и более выраженная негативная симптоматика (ОШ: 1,60, 95% ДИ: 1,07–2,39,  $p=0,021$ ) оставались значимыми предикторами рецидива с умеренно выраженной симптоматикой, в то время как только продолжительность нелеченного психоза (ОШ: 1,01, 95% ДИ: 1,00–1,02,  $p=0,030$ ) могла служить предиктором развития тяжелых нарушений. Мужской пол (ОШ: 3,69, 95% ДИ: 1,42–9,58,  $p=0,007$ ) был ассоциирован с интермиттирующим течением заболевания (Таблица 1).

#### Негативная симптоматика

Аналогичный одномерный мультиномиальный логистический регрессионный анализ был проведен для предикторов траекторий негативных симптомов (см. дополнительную информацию). Многофакторный анализ показал, что у участников мужского пола (ОШ: 3,03; 95% ДИ: 1,48–6,02,  $p=0,002$ ) и пациентов с длительной продолжительностью нелеченного психоза (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,02,  $p=0,034$ ) с большей вероятностью можно ожидать персистенции негативных симптомов, нежели их ремиссии. Более высокий уровень общего функционирования (ОШ: 0,95; 95% ДИ: 0,92–0,98,  $p=0,001$ ) и окончание средней школы (ОШ: 0,41; 95% ДИ: 0,17–1,00,  $p=0,049$ ) были связаны с более низким риском персистенции нарушений (Таблица 2).

### Связь между вариантами динамики и отдаленными последствиями

#### Позитивная симптоматика

Показатели социального функционирования при 20-летнем наблюдении были значительно выше у пациентов с траекторией ранней непрерывной ремиссии (средний балл PSP: 60,7, ДИ: 57,6–63,8) и траекторией стабильного улучшения (средний балл PSP: 59,0, ДИ: 52,7–65,3) по сравнению с пациентами с другими траекториями (средние баллы PSP в пределах 40,4 и 47,9). Пациенты с ранней стойкой ремиссией имели значительно более высокую скорость выздоровления (22%), чем пациенты с другими вариантами течения заболевания. Более выраженное ухудшение нейрокогнитивных функций отмечалось у пациентов с персистенцией

	Ранняя стойкая ремиссия		Интермиттирующее течение		Рецидив с умеренно выраженными симптомами		Персистирование тяжелых нарушений	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Мужской пол	1,01 (0,49-2,08)	0,977	3,69 (1,42-9,58)	0,007	2,47 (0,96-6,38)	0,061	0,84 (0,35-2,03)	0,697
Оконченное среднее общее образование	1,24 (0,58-2,67)	0,575	0,36 (0,10-1,25)	0,108	0,51 (0,14-1,83)	0,301	0,74 (0,24-2,29)	0,602
Трудовая деятельность	1,32 (0,66-2,66)	0,437	0,67 (0,22-2,02)	0,483	0,46 (0,13-1,73)	0,253	0,49 (0,14-1,69)	0,257
Злоупотребление ПАВ	0,90 (0,37-2,16)	0,806	0,75 (0,25-2,28)	0,747	2,83 (1,09-7,38)	0,033	2,05 (0,78-5,40)	0,148
Низкий уровень социального функционирования в преморбиде	2,50 (0,49-12,82)	0,270	2,36 (0,17-32,44)	0,521	2,47 (0,24-25,29)	0,445	0,88 (0,04-19,51)	0,934
Низкий уровень вовлечения в учебную деятельность в преморбиде	5,85 (0,67-50,95)	0,081	0,16 (0,01-2,20)	0,172	2,30 (0,11-46,74)	0,588	2,55 (0,09-68,77)	0,577
Продолжительность нелеченного психоза	1,01 (1,00-1,02)	0,179	1,01 (1,00-1,02)	0,122	1,02 (1,00-1,03)	0,007	1,01 (1,00-1,02)	0,030
Более высокий уровень общего функционального состояния	0,99 (0,96-1,01)	0,349	0,97 (0,93-1,01)	0,168	1,00 (0,96-1,04)	0,985	0,99 (0,95-1,02)	0,497
Более высокая степень выраженности негативных симптомов	0,98 (0,72-1,32)	0,869	1,12 (0,69-1,81)	0,637	1,60 (1,07-2,39)	0,021	1,21 (0,80-1,84)	0,360

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

ванием тяжелых нарушений (*z*-балл: -0,78, ДИ: от -1,39 до -0,17), чем у пациентов с ранней стойкой ремиссией, стабильным улучшением и интермиттирующим течением (Таблица 3).

В группе ранней стойкой ремиссии доля пациентов, чье состояние соответствует критериям шизофрении по прошествии 20 лет, была значительно ниже (55%), чем у пациентов прочих групп. Ремиссия негативных симптомов (все общие баллы SANS $\geq$ 2) у пациентов с рецидивом с умеренно выраженной симптоматикой встречалась реже (9%), чем у пациентов с ранней стойкой ремиссией и траекторией стабильного улучшения (51% и 53% соответственно). Чаще состояния, потребовавшие приема антипсихотических препаратов, развивались у пациентов с персистированием тяжелых нарушений (78%) и рецидивом с умеренно выраженными симптомами (80%) по сравнению с группой ранней стойкой ремиссии (48%) (см. Таблицу 3).

### Негативная симптоматика

Показатели социального функционирования при 20-летнем наблюдении были значительно выше у пациентов с траекторией стойкой ремиссии симптомов (средний балл PSP: 65,8, ДИ: 62,7–68,9), чем у пациентов с персистированием выраженных нарушений (средний балл PSP: 47,7, ДИ: 44,0–51,4). Пациенты с формированием стойкой ремиссии имели значительно более высокую частоту выздоровления (37%), чем пациенты с персистированием тяжелых нарушений (0%). Более выраженное нарушение нейрокогнитивных функций чаще наблюдалось у пациентов с персистированием тяжелых нарушений (*z*-оценка: -0,33, ДИ: от -0,53 до -0,13), чем в группе стойкой ремиссии (*z*-оценка: 0,36, ДИ: от 0,16 до 0,56) (Таблица 4).

Доля пациентов, чье состояние соответствует критериям шизофрении спустя 20 лет, была значительно ниже в группе стойкой ремиссии (50%), нежели чем в выборке с персистированием тяжелых симптомов (78%). В течение 20-летнего наблюдения вероятность развития состояний, требующих приема антипсихотических препаратов, была значительно выше у пациентов с персистированием тяжелых нарушений (67%), нежели чем в группе стойкой ремиссии (36%) (см. Таблицу 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Это первое исследование, в котором изучается динамика развития позитивных и негативных симптомов в течение 20 лет после первого психотического эпизода у пациентов с диагностированными по МКБ-10 расстройствами шизофренического спектра.

Было обнаружено пять различных вариантов динамики позитивных симптомов: ранняя непрерывная ремиссия (50,9%), стабильное улучшение (18,0%), интермиттирующее течение (10,2%), рецидив с умеренно выраженными симптомами (11,9%) и персистирование тяжелых нарушений (9,1%).

Таким образом, у около 69% выборки не отмечалась тенденция к персистированию позитивных симптомов. Аналогичным образом, в исследовании AESOP<sup>38</sup> на протяжении 10 лет уменьшение выраженности позитивных симптомов наблюдалось у 65% пациентов.

	Персистирование симптоматики	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Мужской пол	3,03 (1,48-6,02)	0,002
Оконченное среднее общее образование	0,41 (0,17-1,00)	0,049
Трудовая деятельность	0,83 (0,36-1,88)	0,652
Диагноз «шизофрения»	2,09 (0,90-4,85)	0,085
Низкий уровень социального функционирования в преморбиде	3,27 (0,45-23,84)	0,240
Низкий уровень вовлечения в учебную деятельность в преморбиде	2,57 (0,28-23,54)	0,403
Продолжительность нелеченного психоза	1,01 (1,00-1,02)	0,034
Более высокий уровень общего функционального состояния	0,95 (0,92-0,98)	0,001
Более высокая степень выраженности симптомов дезорганизации	1,52 (0,94-2,44)	0,085

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.



	Ранняя стойкая ремиссия (РСР)	Стабильное улучшение (СУ)	Интермиттирующее течение (ИТ)	Рецидив с умеренно выраженными симптомами (РУВС)	Персистирование тяжелых нарушений (ПТН)	<i>p</i> (межклассовый $\chi^2$ )	Значимые различия между классами ( <i>p</i> >0,05)
Срок лечения антипсихотиками	48%	49%	62%	80%	78%	0,040	РСР vs, РУВ, ПТН и СУ
Подтвержденный диагноза «шизофрения»	55%	78%	51%	90%	85%	0,002	РСР vs, РУВС, и ПТН
Ремиссия негативной симптоматики	51%	53%	22%	9%	30%	0,003	РСР и СУ vs, РУВС
Клиническое выздоровление	22%	15%	16%	0	0	<0,001	РСР vs, РУВС и ПТН
Социальное функционирование, оцениваемые по шкале PSP (ДИ)	60,7 (от 57,6 до 63,8)	59,0 (52,7-65,3)	44,8 (36,6-53,0)	40,4 (33,4-48,2)	47,9 (40,5-55,3)	<0,001	РСР и СУ vs, РУВС и ИТ
Когнитивные функции, оцениваемые по шкале BACS (ДИ)	-10 (от -0,32 до 0,12)	0,31 (от -0,06 до 0,68)	0,25 (от -0,44 до 0,94)	-0,42 (от -1,18 до -0,34)	-0,78 (от 0,139 до -0,17)	0,029	ПТН vs, РСР, СУ и ИТ

PSP – Personal and Social Performance scale, BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

	Ремиссия симптомов	Персистирование симптомов	<i>p</i> (межклассовый $\chi^2$ )
Срок лечения антипсихотиками	36%	67%	<0,001
Подтвержденный диагноза «шизофрения»	50%	78%	<0,001
Ремиссия негативной симптоматики	84%	41%	<0,001
Клиническое выздоровление	37%	0	<0,001
Социальное функционирование, оцениваемое по шкале PSP (ДИ)	65,8 (62,7-68,9)	47,7 (44,0-51,4)	<0,001
Когнитивные функции, оцениваемые по шкале BACS (ДИ)	0,36 (0,16 – 0,56)	-0,33 (от -0,53 до -0,13)	0,029

PSP – Personal and Social Performance scale, BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Более того, при 20-летнем наблюдении у пациентов с интермиттирующим течением заболевания средний балл по шкале SAPS составил менее 2 баллов. Это может свидетельствовать о том, что доля данной группы, у которой не наблюдалось выраженных позитивных симптомов при последующем наблюдении, может приблизиться к 80%.

В сравнении с другими группами, только среди пациентов с ранней стойкой ремиссией значительно чаще встречалось полное выздоровление (22%). Эти данные могут служить подтверждением того, что у пациентов с ранней ремиссией в отношении положительных симптомов имеются высокие шансы на полное выздоровление, как это было показано в других долгосрочных проспективных исследованиях<sup>4,39</sup>.

Как у пациентов с рецидивом с умеренно выраженными симптомами, так и у группы с персистированием тяжелых нарушений, была обнаружена более высокая вероятность развития состояний, требовавших приема антипсихотических препаратов в течение 20 лет наблюдения, чем у пациентов с другими вариантами развития. Это может быть расценено как признак резистентности к лечению. Действительно, эти две траектории были зафиксированы примерно у 20% пациентов, что аналогично показателям резистентной к лечению шизофрении, обнаруженным в других исследованиях<sup>40,41</sup>. Мы также обнаружили, что эти две траектории были связаны с более низкими социальным и нейрокогнитивным функционированием и что эти пациенты были менее склонны к развитию ремиссии негативных симп-

томов. Это подтверждает разделение шизофрении на подгруппы, с учетом более широкого спектра клинических признаков.

Было выявлено, что более длительная продолжительность нелеченого психоза, более высокие исходные уровни негативных симптомов и диагноз расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, предсказывают менее благоприятную динамику положительных симптомов. Эти исходные переменные ранее были связаны с плохим прогнозом при шизофрении<sup>42-44</sup>. Примечательно, что данные предикторы остаются весьма значимыми для прогнозирования траекторий развития заболевания в течение 20 лет. Это подчеркивает необходимость сокращения времени, предшествующего получению пациентами психиатрического лечения (развитие служб раннего вмешательства), и своевременного и комплексного решения проблемы злоупотребления психоактивными веществами (преодоление нынешнего отсутствия интеграции между лечением тяжелых психических заболеваний и злоупотреблением психоактивными веществами, наблюдаемого в ряде стран).

Мы обнаружили две траектории негативных симптомов: рецидив симптомов (51,0%) и персистирование симптомов (49,0%). Этот вывод отличается от результатов других исследований, длившихся от 1 до 10 лет, в которых было выделено три или более траекторий, часто включавших ремиссию симптомов<sup>17,21,45,46</sup>. В одном из этих исследований<sup>21</sup> у 85% пациентов был достигнут и поддерживался низкий

уровень негативных симптомов. Метаанализ также показал, что у подавляющего большинства амбулаторных пациентов с расстройствами шизофренического спектра выраженность негативных симптомов уменьшается<sup>47</sup>. Однако в катанестическом Исследовании графства Суффолк сообщалось о нарастании негативной симптоматики в течение 20 лет<sup>14</sup>. Таким образом, выявление наименее благоприятного сценария в нашей выборке можно объяснить большей, в сравнении с другими исследованиями, продолжительностью наблюдения. Более того, в соответствии с критериями, предложенными Andreasen et al.<sup>26</sup>, мы рассматривали уровни симптомов выше 2 по шкале SANS как определяющие персистенцию негативной симптоматики. В других исследованиях такой уровень симптомов мог бы рассматриваться как умеренный и соответствующие пациенты были отнесены к категории находящихся в стадии ремиссии.

Факторами, ассоциировавшимися с персистенцией негативных симптомов, были мужской пол, большая продолжительность нелеченного психоза, более низкий уровень глобального функционирования и отсутствие среднего общего образования. Ранее эти исходные переменные также были связаны с плохими прогнозом при шизофрении<sup>43,48,49</sup>. Кроме того, при 20-летнем наблюдении мы обнаружили, что персистенция негативных симптомов связано с социальной дезадаптацией и снижением когнитивных функций. Это согласуется с исследованиями, показывающими, что негативные симптомы сопряжены с неблагоприятным социально-трудовым прогнозом при шизофрении<sup>50-53</sup>. Частота клинического выздоровления в группе с персистенцией симптомов составила 0%, в то время как в группе с ремиссией симптомов она составила 37%, что подчеркивает необходимость разработки инновационных мультимодальных вмешательств для лечения этого вида нарушений при расстройствах шизофренического спектра.

Основным ограничением этого исследования является относительно высокая доля выбывших участников. Проведение долгосрочных проспективных исследований в этой популяции пациентов представляет собой трудную задачу в связи с трудной доступностью пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями. Европейский закон о защите данных также ограничивает возможности контакта с пациентами, что еще больше усложняет ситуацию. Пациенты, продолжившие участие в исследовании в течение 20 лет, не отличались от выбывших участников ни по одной из изучаемых переменных, включая выраженность позитивной и негативной симптоматики, но у них был несколько более высокий уровень общего функционирования в начале наблюдения. Таким образом, наши выводы потенциально могут быть смещены в более позитивную сторону. Также при изучении позитивной симптоматики численность некоторых групп была невысокой, что повлияло на выявление взаимосвязи между предикторами и вариантами динамики симптомов. Наконец, большой временной разрыв между 10-летним и 20-летним периодом наблюдения, возможно, привел к чрезмерному упрощению траекторий развития симптомов.

Наш анализ основан на выборке пациентов, первоначально включенных в рандомизированное контролируемое исследование. Известно, что терапевтические вмешательства по-разному влияли на выраженность симптомов в течение первых двух лет после включения, но также известно, что этот эффект не выявлялся в ходе ни одной из последующих оценок<sup>22,54,55</sup>. Включение группы лечения в анализ не изменило результатов, поэтому мы исключили какое-либо существенное влияние лечения на траектории.

В заключение: наше исследование является первым, в котором были выявлены 20-летние траектории динамики позитивных и негативных симптомов после первого психоти-

ческого эпизода у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Набор участников осуществлялся среди как амбулаторных, так и стационарных пациентов, что сделало исследуемую выборку репрезентативной в отношении реальной популяции больных расстройствами шизофренического спектра. Понимание динамики симптомов поможет клиницистам дать пациентам и их семьям более полную информацию о возможных вариантах течения заболевания после постановки диагноза. Выявление различных траекторий развития симптомов после постановки первоначального диагноза может усовершенствовать подход к планированию лечения<sup>56,57</sup>.

Наше исследование показывает, что от большей части пациентов с расстройствами шизофренического спектра можно ожидать выздоровления в отношении позитивной, но не негативной симптоматики. Негативные симптомы ассоциированы с худшим функционированием и более высокой смертностью<sup>18</sup>. Более того, наличие негативных симптомов часто мешает пациентам обратиться за помощью. Поскольку ярко выраженная позитивная симптоматика, которая могла бы стать причиной визита к специалисту, отсутствует, а наличие негативных расстройств затрудняет обращение за помощью по поводу прочих проблем со здоровьем, эта подгруппа пациентов не попадает в поле зрения врачей. На сегодняшний день разработка инновационных мультимодальных стратегий лечения негативных симптомов расстройств шизофренического спектра должна иметь неоспоримый приоритет.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность L. Mariegaard, M. Birk и H.D. Jensen, которые провели большое количество клинических интервью за 20 лет наблюдения. Более того, они благодарны участникам исследования, которые нашли время поделиться своими историями и предоставили клинические данные. Исследование OPUS было одобрено Региональным научно-этическим комитетом (Regional Ethical Scientific Committee; протокол № 17023873) и Датским агентством по защите данных (Danish Data Protection Agency; RHP-2017-047, I-Suite № 05855) и зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov. (NCT00157313). Проект финансировался за счет неограниченных грантов Lundbeck Foundation, Tryg Foundation и Helse Foundation. M. Starzer и H.G. Hansen являются первыми авторами этой статьи. Дополнительную информацию об исследовании можно найти по ссылке:

<https://drive.google.com/file/d/19s5TDJ0fQZ9O7I6ez6pau7m3EhRtqI7E/view>

#### Библиография

1. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
2. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
3. James SL, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
4. Peritogiannis V, Gogou A, Samakouri M. Very long-term outcome of psychotic disorders. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66:633-41.
5. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry* 2017;211:350-8.
6. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
7. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005;50:892-900.
8. Hansen HG, Speyer H, Starzer M et al. Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia an updated systematic review and metaanalysis. *Schizophr Bull* 2023;49:297-308.

9. Bottlender R, Strauß A, Möller HJ. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr Res* 2010; 116:9-15.
10. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ et al. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Transl Psychiatry* 2020;10:244.
11. Beunckens C, Molenberghs G, Verbeke G et al. A latent-class mixture model for incomplete longitudinal Gaussian data. *Biometrics* 2008;64:96-105.
12. Sartorius N, Gulbinat W, Harrison G et al. Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996;31:249-58.
13. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31:723-34.
14. Velthorst E, Fett AKJ, Reichenberg A et al. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2017;174:1075-85.
15. Gee B, Hodgekins J, Fowler D et al. The course of negative symptom in first episode psychosis and the relationship with social recovery. *Schizophr Res* 2016; 174:165-71.
16. Abdin E, Chong SA, Vaingankar JA et al. Trajectories of positive, negative and general psychopathology symptoms in first episode psychosis and their relationship with functioning over a 2-year follow-up period. *PLoS One* 2017;12: e0187141.
17. Stiekema APM, Islam MA, Liemburg EJ et al. Long-term course of negative symptom subdomains and relationship with outcome in patients with a psychotic disorder. *Schizophr Res* 2018;193:173-81.
18. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:519-34.
19. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
20. Austin SF, Mors O, Budtz-Jørgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res* 2015;168:84-91.
21. Chan SKW, Chan HYV, Pang HH et al. Ten-year trajectory and outcomes of negative symptoms of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2020;220:85-91.
22. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
23. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
24. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
25. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:352-60.
26. 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.
27. Bland RC. Diagnosis and clinical measurement in psychiatry: a reference manual for SCAN. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:481-2.
28. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry* 2010;9:1-11.
29. Brill N, Reichenberg A, Weiser M et al. Validity of the Premorbid Adjustment Scale. *Schizophr Bull* 2008;34:981-3.
30. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6:209-23.
31. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. The association between premorbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2008;38:1157-66.
32. Juckel G, Schaub D, Fuchs N. Validation of the Personal and Social Performance (PSP) scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;104:287-93.
33. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004;68:283-97.
34. Jung T, Wickrama KAS. An introduction to latent class growth analysis and growth mixture modeling. *Soc Personal Psychol Compass* 2008;2:302-17.
35. Muthén LK, Muthén BO. Statistical analysis with latent variables user's guide. [www.statmodel.com](http://www.statmodel.com).
36. Asparouhov T, Muthén B. Auxiliary variables in mixture modeling: three-step approaches using Mplus. *Struct Equ Model* 2014;21:329-41.
37. Lanza ST, Tan X, Bray BC. Latent class analysis with distal outcomes: a flexible model-based approach. *Struct Equ Model* 2013;20:1-26.
38. Morgan C, Dazzan P, Lappin J et al. Rethinking the course of psychotic disorders: modelling long-term symptom trajectories. *Psychol Med* 2022;52:2641-50.
39. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
40. World Psychiatry 22:3 – October 2023 40. Schennach R, Meyer S, Seemüller F et al. Response trajectories in “real-world” naturalistically treated schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2012;139:218-24.
41. Smart SE, Keepin, ska AP, Murray RM et al. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med* 2021;51:44-53.
42. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2017;58:59-75.
43. Austin SF, Mors O, Secher RG et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:163-8.
44. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
45. Canal-Rivero M, Ruiz-Veguilla M, Ortiz-García de la Foz V et al. Longitudinal trajectories in negative symptoms and changes in brain cortical thickness: 10- year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2023; doi: 10.1192/bjp.2022.192.
46. Chang WC, Ho RWH, Tang JYM et al. Early-stage negative symptom trajectories and relationships with 13-year outcomes in first-episode nonaffective psychosis. *Schizophr Bull* 2019;45:610-9.
47. Savill M, Banks C, Khanom H et al. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychol Med* 2015;45: 1613-27.
48. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry* 2021;82: MY20096AH1C.
49. White C, Stirling J, Hopkins R et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1447-56.
50. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res* 2015;161:407-13.
51. Kaneko K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. *Yonago Acta Med* 2018;61:91-102.
52. Ventura J, Hellemann GS, Thames AD et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113:189-99.
53. Lysaker PH, Vohs JL, Tsai J. Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophr Res* 2009;110:165-72.
54. Gry Secher R, Hjørthøj CR, Austin SF et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
55. Hansen HG, Starzer M, Nilsson SF et al. Clinical recovery and long-term association of specialized early intervention services vs treatment as usual among individuals with first-episode schizophrenia spectrum disorder: 20-year followup of the OPUS trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:371-9.
56. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
57. Killaspy H, Harvey C, Brasier C et al. Community-based social interventions for people with severe mental illness: a systematic review and narrative synthesis of recent evidence. *World Psychiatry* 2022;21:96-123.

DOI:10.1002/wps.21121



# Трансдиагностический риск развития психических расстройств у потомков родителей с диагностированными психическими расстройствами: метаанализ исследований семей высокого риска<sup>1</sup> и национальных регистров психических расстройств

Rudolf Uher<sup>1,2</sup>, Barbara Pavlova<sup>1,2</sup>, Joaquim Radua<sup>3</sup>, Umberto Provenzani<sup>4</sup>, Sara Najafi<sup>1,2</sup>, Lydia Fortea<sup>3</sup>, Maria Ortuño<sup>3</sup>, Anna Nazarova<sup>1,2</sup>, Nader Perroud<sup>5,6</sup>, Lena Palaniyappan<sup>7-9</sup>, Katharina Domschke<sup>10</sup>, Samuele Cortese<sup>11-14</sup>, Paul D. Arnold<sup>15</sup>, Jehannine C. Austin<sup>16</sup>, Michael M. Vanyukov<sup>17</sup>, Myrna M. Weissman<sup>18-20</sup>, Allan H. Young<sup>21</sup>, Manon H.J. Hillegers<sup>22,24</sup>, Andrea Danese<sup>23,24</sup>, Merete Nordentoft<sup>25,26</sup>, Robin M. Murray<sup>27</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>4,28,29</sup>

<sup>1</sup> Dalhousie University, Department of Psychiatry, Halifax, NS, Canada; <sup>2</sup> Nova Scotia Health Authority, Halifax, NS, Canada; <sup>3</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, University of Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup> Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>5</sup> Service of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>6</sup> Department of Psychiatry, University of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>7</sup> Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QB, Canada; <sup>8</sup> Robarts Research Institute, Western University, London, ON, Canada; <sup>9</sup> Department of Medical Biophysics, Western University, London, ON, Canada; <sup>10</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>11</sup> School of Psychology, and Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>12</sup> Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>13</sup> Division of Psychiatry and Applied Psychology, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>14</sup> Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA; <sup>15</sup> Mathison Centre for Mental Health Research & Education, University of Calgary, Calgary, AL, Canada; <sup>16</sup> Departments of Psychiatry and Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; <sup>17</sup> Departments of Pharmaceutical Sciences, Psychiatry, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; <sup>18</sup> Department of Psychiatry, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>19</sup> Division of Translational Epidemiology, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; <sup>20</sup> Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>21</sup> Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>22</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry/Psychology, Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; <sup>23</sup> Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>24</sup> National and Specialist CAMHS Clinic for Trauma, Anxiety, and Depression, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>25</sup> Copenhagen Research Center for Mental Health, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark; <sup>26</sup> Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>27</sup> Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>28</sup> Early Psychosis: Intervention and Clinical-detection (EPIC) lab, Department of Psychosis Studies, King's College London, London, UK; <sup>29</sup> Outreach and Support in South-London (OASIS) NHS Foundation Trust, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Перевод: Зайцева Александра Алексеевна, г. Тверь  
Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

Uher R, Pavlova B, Radua J, et al. Transdiagnostic risk of mental disorders in offspring of affected parents: a meta-analysis of family high-risk and registry studies. *World Psychiatry*. 2023;22(3):433-448. doi:10.1002/wps.21147

**Резюме.** Дети родителей, страдающих психическими расстройствами, сами подвергаются повышенному риску развития психических расстройств. Риск для таких потомков может трансдиагностически распространяться на расстройства, отличные от тех, которые диагностированы у родителей. Литература по данной тематике обширна, но содержит много противоречий. Для освещения вопросов о целенаправленной профилактике и генетическом консультировании мы провели тщательный метаанализ, соответствующий критериям PRISMA 2020. Мы целенаправленно занимались поиском литературы, опубликованной до сентября 2022 года, чтобы сформировать выборку из оригинальных исследований семей высокого риска и регистровых исследованиях, в которых сообщается о риске развития психических расстройств у потомков родителей с психическим расстройством любого типа. Мы провели метаанализ (модель случайных эффектов) относительного риска (коэффициент риска (risk ratio) – RR) и абсолютного риска (продолжительность жизни до возраста на момент оценивания) развития психических расстройств, определяемых по МКБ или DSM. Для определения совокупной заболеваемости в зависимости от возраста потомков в метаанализе применялись кривые Каплана – Майера. Мы оценили гетерогенность с помощью I<sup>2</sup>-статистики, а риск систематической ошибки рассчитали с помощью инструмента «Качество прогностических исследований» (Quality in Prognosis Studies, QUIPS). Анализ чувствительности учитывал влияние типа дизайна исследования (исследования семей высокого риска по сравнению с регистровыми исследованиями) и специфических рисков по сравнению с трансдиагностическими. Трансдиагностичность оценивали по критериям TRANS. Мы выделили 211 независимых исследований, в которых участвовало 3 172 115 потомков родителей с психическим, биполярным, депрессивным, деструктивными расстройствами, дефицитом внимания/гиперактивностью, тревогой, употреблением психоактивных веществ, расстройством пищевого поведения, обсессивно-компульсивным расстройством и пограничными расстройствами личности, а также о 20 428 575 детей из контрольной группы. RR и риск развития любого психического расстройства в течение жизни составили 3,0 и 55% у потомков родителей с тревожными расстройствами; 2,6 и 17% у детей лиц с психозом; 2,1 и 55% у потомков родителей с биполярным расстройством; 1,9 и 51% у детей лиц с депрессивными расстройствами; и 1,5 и 38% у потомков лиц, страдающих расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ. RR и риск развития у потомков того же психического расстройства, которое было диагностировано у их родителя, в течение жизни, составили 8,4 и 32% для синдрома дефицита внимания/гиперактивности; 5,8 и 8% для психозов;

<sup>1</sup> Имеется в виду «Family high-risk (FHR) studies» – исследования, изучающие психопатологические процессы у членов семей, чьи биологические родственники (чаще всего родитель) страдают тяжелым психическим заболеванием (шизофренией, биполярным аффективным расстройством, большим депрессивным расстройством). – Прим. перев.

5,1 и 5% для биполярного расстройства; 2,8 и 9% для расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ; 2,3 и 14% для депрессивных расстройств; 2,3 и 1% для расстройства пищевого поведения; 2,2 и 31% для тревожных расстройств. Выявлено 37 статистически значимых трансдиагностических связей между психическими расстройствами у родителей и RR развития отличного от родительского психического расстройства у их потомков. У детей родителей с психозом, биполярным и депрессивным расстройством риск возникновения того же расстройства возникал в 16, 5 и 6 лет и к 18 годам достигал 3%, 19% и 24%; увеличивался до 8%, 36% и 46% к 28 годам. Гетерогенность колебалась от 0 до 0,98, и 96% исследований имели высокий риск систематической ошибки. Анализ чувствительности, проведенный в пределах проспективного исследования семей высокого риска, подтвердил закономерность результатов с таким же RR, но с более высокими значениями абсолютных рисков, по сравнению с анализом всех типов исследований. На глобальном уровне этот метаанализ демонстрирует, что у потомков родителей с психическими расстройствами сильно повышен RR и риск развития в течение жизни любого психического расстройства, в том числе и того же психического расстройства, что и у родителя, в течение жизни. Трансдиагностические риски позволяют предположить, что детей родителей с различными психическими расстройствами следует рассматривать в качестве кандидатов на проведение с ними мероприятий таргетной первичной профилактики.

**Ключевые слова:** семейный риск; психические расстройства; психоз; депрессия; биполярное расстройство; расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ; расстройства пищевого поведения; тревожные расстройства; трансдиагностический риск; целевая первичная профилактика.

Психические расстройства передаются по наследству. Результаты эпидемиологических исследований на протяжении десятилетий показывают, что наличие родителя с психическим расстройством является серьезным фактором риска для развития психических расстройств у его потомков. Для развития некоторых психических расстройств риск настолько велик, что диагноз родителя считается показанием для первичной профилактики конкретного расстройства у его детей<sup>1,2</sup>. Например, профилактические меры разработаны для молодых потомков лиц, у которых диагностированы психоз, биполярное или депрессивное расстройство<sup>1,3-6</sup>. Генетическое консультирование является одним из способов расшифровки генетической информации, применяемых в клинической практике. Благодаря ему можно оценить риск передачи расстройства по наследству и использовать эту информацию в соответствии с желаниями, потребностями и ценностями пациентов, чтобы они могли иметь представление о состоянии своего здоровья, когда риски не удается достоверно определить другим способом<sup>7,8</sup>.

Профилактическая составляющая таких мер полагается на точные знания о вероятности развития психического расстройства и возрасте возникновения расстройства среди детей родителей, страдающих психическими расстройствами. Однако осведомленность в этих вопросах во многом остается неполной. Во-первых, большое количество исследований изучало именно потомков родителей с большим депрессивным, биполярным или психотическим расстройствами, в то время как влияние других родительских расстройств менее изучено. Во-вторых, большинство предыдущих публикаций были сосредоточены только на одном психическом расстройстве у родителей (например, изучение риска развития расстройства у потомков родителей с биполярным расстройством), что затрудняло сравнение рисков, связанных с разными психическими расстройствами у родителей.

Более того, результаты исследований различаются в зависимости от дизайна исследования, исследуемых популяций и условий проведения исследования, что заставляет сомневаться в их точности. Например, традиционные исследования семей группы высокого риска и отчеты из национальных регистров делают разные выводы о величине и степени риска наследования расстройства. Поэтому для получения точных оценок, необходимых для клинической практики и профилактики расстройств, необходимо обобщение информации, складывающееся из взаимодополняющих сильных сторон исследований семей группы высокого риска и регистровых исследований.

В конечном счете, степень и специфичность риска наследования не определены. К причинам кластеризации психических расстройств в семьях относятся наличие генетических вариантов, общая среда обитания и взаимодействие

между генетическими факторами и факторами окружающей среды<sup>9,10</sup>. Большинство генетических вариантов и факторов риска окружающей среды не обладают специфичностью к конкретному диагнозу<sup>11-13</sup>. Общие причинные факторы психических расстройств и высокий уровень коморбидности мотивировали переход к трансдиагностическим подходам в психиатрии<sup>14</sup>. Здесь снова стоит упомянуть о расхождениях в протоколах исследований. Например, некоторые исследования семей группы высокого риска заявляют о специфичности повышенного риска развития психического расстройства у детей к установленному диагнозу их родителей<sup>15,16</sup>, в то время как анализ общенациональных регистров предполагает наличие неспецифического риска, который распространяется на все психические расстройства<sup>10,17</sup>. Метаанализ, ранее проведенный нашей группой, опирался на данные 33 исследований 3863 потомков родителей с шизофренией, биполярным и тяжелым депрессивным расстройствами и показал закономерность частичной специфичности и существенные трансдиагностические риски<sup>18</sup>.

За последнее десятилетие появилось больше публикаций о потомках родителей с различными психическими расстройствами. Появился ряд метаанализов, сосредоточенных на изучении потомков родителей с биполярным расстройством<sup>19,20</sup>, с тревожными расстройствами<sup>21,22</sup>, с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)<sup>23</sup> или с тревожными и деструктивными расстройствами среди потомков родителей с множественными диагнозами<sup>24,25</sup>. Однако тщательный диагностический анализ детей родителей с различными типами психических расстройств, на котором могла бы основываться клиническая практика, не проводился. Трансдиагностические подходы могут быть особенно актуальны для профилактики, поскольку ранние проявления психопатологии часто настолько вариабельны, что представляют трудность для диагностики традиционными методами<sup>26,27</sup>.

Настоящее исследование призвано заполнить этот пробел в литературе, предоставив трансдиагностическое обобщение доступных исследований потомков родителей, страдающих всеми типами психических расстройств, для информирования о целенаправленной профилактике и генетическом консультировании. Впервые мы объединяем, сравниваем и обобщаем результаты исследований семей высокого риска и данные национальных регистров. Мы сравниваем относительный риск между детьми родителей с диагностированным психическим расстройством и без него и изучаем как трансдиагностический, так и специфичный для диагноза риск для таких детей. Мы количественно оцениваем вероятность (абсолютный риск) развития ряда психических расстройств у фокусной группы до наступления ожидаемого возраста манифестации расстройства (в течение периода всей жизни). Далее мы оцениваем совокупную

заболеваемость согласно возрасту детей и проверяем влияние дизайна исследования на результат. Затем мы используем полученные данные для формулирования рекомендаций по целевой первичной профилактике и генетическому консультированию. В заключение, мы составляем протокол исследования для следующего поколения исследований в этой области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы представляем систематический обзор и метаанализ доступной литературы о связи между любым психическим расстройством у родителей и риском психических расстройств у их детей. Мы следуем протоколу, который зарегистрирован в PROSPERO (CRD42022358509) 22 сентября 2022 года. Мы сообщаем о процессе и результатах рецензирования в соответствии с положением PRISMA 2020<sup>28</sup>.

### Поиск литературы

Мы исследовали базу данных Web of Science, используя сочетание терминов, связанных с семейными исследованиями («offspring», «parent», «matern\*», «patern\*»), и терминов, обозначающих психические расстройства, чтобы идентифицировать публикации с момента создания базы данных до 16 сентября 2022 года, независимо от языка публикации. Мы апробировали стратегию поиска на основе подборки из 62 соответствующих публикаций, полученных на основании предложений экспертов и предварительного систематического обзора<sup>18</sup>. В результате поиска были обнаружены все 62 публикации из этой ранее апробированной подборки статей.

### Критерии включения и исключения

Критерии включения: а) исходное исследование семей высокого риска (кросс-секционное или проспективное) или регистровое исследование, в котором были представлены количественные данные о взаимосвязи между одним или несколькими психическими расстройствами у родителя и одним или несколькими психическими расстройствами у их биологических детей; б) выборка детей производилась или из общей популяции, или на основании диагноза родителей; в) определения психических расстройств у родителей и их детей базировались на основе МКБ или DSM (любой версии), установленных на диагностическом интервью или при стандартной клинической оценке; г) публикация на любом языке.

Критерии исключения: а) не соответствующий критериям включения дизайн исследований, включая исследование приемных семей (поскольку они качественно отличаются от исследований семей высокого риска в отделении генетических аспектов от аспектов риска наследования, связанных с окружающей средой), описание клинических случаев расстройств (чтобы избежать высокоселективной выборки) и интервенционные исследования (в которых риск расстройств у потомков был сокращен с помощью вмешательства специалиста); б) выборка потомков (там, где выборка базировалась на состоянии здоровья самих детей или на влиянии факторов окружающей среды, поскольку показатели риска развития расстройств в такой выборке могли оказаться завышены; в) отсутствие диагноза родителей по МКБ/DSM (если не было указано, был ли у родителей диагноз, сформулированный по МКБ/DSM, или оценка психического здоровья родителей ограничивалась только опросником для самостоятельного заполнения, который не идентифицирует диагноз по МКБ/DSM); г) отсутствие диагноза по МКБ/DSM у потомков (если не было указано, был ли у потомков диагноз, сформулированный по

МКБ/DSM, или оценка психического здоровья потомком ограничивалась только опросником для самостоятельного заполнения, который не идентифицирует диагноз по МКБ/DSM); и д) отсутствие необходимых данных (если не было числовой информации о взаимосвязи диагнозов по МКБ/DSM у родителей и у детей или данные о детях приводились только в составе более крупной группы родственников первой степени родства).

### Подборка актуальных публикаций

Отбор соответствующих публикаций проходил в два этапа в онлайн-программе Covidence<sup>29</sup>. На первом этапе два независимых автора проверили все названия и резюме статей на соответствие списку критериев отбора, чтобы исключить исследования, которые не соответствовали критериям отбора, и отобрать публикации для полнотекстового обзора. На втором этапе два независимых автора просмотрели полные тексты предварительно отобранных публикаций, чтобы подтвердить соответствие критериям отбора и выбрать окончательный список публикаций для извлечения данных. На обоих этапах старший исследователь разрешал разногласия между авторами.

### Извлечение данных

Мы извлекли информацию о связи расстройств родителей и детей с показателями относительного и абсолютного риска развития расстройств, используя интерфейс извлечения Covidence 2<sup>9</sup>. Для оценки относительного риска мы выделили коэффициенты риска (risk ratio, RR), отношения шансов (odds ratio, OR) или отношение риска (hazard ration, HR), отражающие повышенный (значения больше 1) или сниженный (значения меньше 1) риск расстройств у потомков родителей с данным диагнозом по сравнению с контрольной группой потомков родителей без диагноза. Мы записывали тип относительного риска (RR, OR или HR), а также его 95% доверительный интервал (ДИ) или стандартную ошибку среднего (СО). Чтобы оценить абсолютный риск, для каждой группы детей, определенной диагнозом родителя, мы выделили количество детей с каждым психическим расстройством и без него, а также общее количество детей, у которых было диагностировано какое-либо психическое расстройство. Мы определили абсолютный риск тех же расстройств для контрольной группы потомков родителей без диагноза, если такая контрольная группа была в числе участников исследования. Мы используем термин «риск в течение жизни» для уточнения абсолютного риска развития расстройства, рассчитанного у ребенка с рождения и до возраста на момент оценивания.

Кроме того, мы определили страну происхождения исследования, дизайн исследования (проспективное, кросс-секционное, регистровое), популяцию (общая, группы высокого риска), диагностические инструменты и систему классификации, используемые для постановки диагноза у родителей и их потомков, а также средний возраст потомков на момент сбора информации. В проспективных исследованиях мы взяли информацию о возрасте детей при первом и последнем оценивании, а также дополнительную информацию о совокупной частоте развития психических расстройств в зависимости от возраста детей (из доступных графиков Каплана – Майера; см. раздел анализа данных).

Если в двух или более публикациях сообщались данные об одном и том же расстройстве из одной и той же или частично перекрывающейся выборки, мы выбирали отчет с наибольшим размером выборки. Для проспективных исследований мы выделили данные со всех временных точек, чтобы предоставить информацию для анализа совокупной заболеваемости соответственно возрасту потомков.



## Дизайн исследования

Мы определили два основных типа исследований в зависимости от их дизайна: исследования семей высокого риска и регистровые исследования. Далее мы разделили исследование семей высокого риска на кросс-секционные и проспективные. Кросс-секционные исследования – это такие исследования, в которых детей исследуют на предмет наличия или отсутствия у них психических расстройств только один раз<sup>30-32</sup>. Проспективные исследования представляют собой исследования, в которых ученые наблюдают за детьми на протяжении времени и неоднократно оценивают их на предмет наличия психических расстройств в двух или более временных точках<sup>33-35</sup>. Регистровые исследования – это такой вид исследований, в которых дети не обследуются систематически на предмет наличия или отсутствия диагноза, но информация о наличии психического расстройства изначально имеется из базы данных медицинской документации или национального регистра психических расстройств<sup>9,17</sup>.

Исследования семей высокого риска систематически изучают детей с помощью диагностических интервью, охватывающих весь спектр психических расстройств, включая сопутствующие заболевания (высокая психометрическая валидность). Однако выборки часто формируются из групп пациентов, и, следовательно, такой подход может привести к систематической ошибке отбора (низкая экологическая валидность). Систематическая ошибка отбора может проявить себя и в кросс-секционных исследованиях, так как в них включают участников с уже установленными диагнозами, соответствующими протоколу исследования. Проспективные исследования уменьшают вероятность систематической ошибки отбора, связанной с ранее поставленным диагнозом, путем набора участников до того, как у них разовьются психические расстройства, представляющие интерес для исследователей, но они все равно могут быть склонны к систематической ошибке отбора и озадачить исследовательскую группу из-за факторов, предшествовавших включению в выборку, и отсева участников с течением времени, что приводит к неполному последующему наблюдению. Как правило, каждое из этих исследований слишком малочисленно, чтобы по отдельности предоставить убедительные результаты (низкая статистическая мощность)<sup>36</sup>.

Регистровые исследования минимизируют возникновение систематической ошибки отбора и обеспечивают достаточную статистическую мощность для выявления даже слабых взаимосвязей с высокой экологической достоверностью, поскольку они используют данные всей популяции<sup>37</sup>. Однако регистры содержат только диагностическую информацию о психических расстройствах пациентов, получивших лечение, и эта информация основана на неструктурированных клинических оценках (низкая психометрическая валидность)<sup>37</sup>. Лица, состояние которых соответствует диагностическим критериям психического расстройства, но которые не обращаются за лечением, ошибочно классифицируются как лица без психического расстройства<sup>37</sup>. Эта ошибка в отнесении пациента к данной группе может привести к значительной недооценке риска психических расстройств, которые часто остаются невыявленными или не рассматриваются как основная причина госпитализации или посещения клиники.

## Риск систематической ошибки

Чтобы выявить различные источники систематических ошибок в проспективных, кросс-секционных и регистровых исследованиях, мы оценили риск систематической ошибки с помощью инструмента «Качество прогностиче-

ских исследований» (QUIPS)<sup>38</sup>. Для каждого случая, включенного в исследование, мы оценили шесть областей, которые могут являться источниками систематической ошибки: участие, отсев, оценка диагноза родителей, оценка диагноза детей, ослепление информации о диагнозах родителей для исследователей, занимающихся анализом данных о детях, и отчетность по анализу данных. Каждая область ранжируется по степени риска систематической ошибки как низкий, средний или высокий риск. «Высокий» балл в любой области указывает на то, что исследование подвержено высокому риску систематической ошибки.

## Трансдиагностическая оценка

Чтобы соответствовать критериям TRANSD, мы определили золотой стандарт, включив конкретные диагнозы по МКБ/DSM, признали первичный результат исследования, взяли трансдиагностическую концепцию за относительный или абсолютный риск, оценили ее в десяти диагностических группах, выполнили три типа множественных сравнительных исследований (RR, абсолютный риск и риск наличия того же психического расстройства, что и у родителя, в сравнении с наличием любого другого психического расстройства) и подтвердили результаты, сосредоточив внимание на результатах, подтвержденных как минимум тремя независимыми исследованиями (см. ниже)<sup>14,39</sup>.

## Конечные точки

Мы сгруппировали расстройства родителей и детей в десять диагностических категорий: психозы (шизофрения, шизофреноформные, шизоаффективные и другие психотические расстройства); биполярное расстройство (биполярное расстройство 1-го типа, биполярное расстройство 2-го типа и другое/неуточненное биполярное расстройство); депрессивные расстройства (большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство и дистимия); тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство и фобии); расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (расстройства, связанные с употреблением алкоголя или психоактивных веществ, за исключением расстройств, вызванных употреблением никотина); пограничное расстройство личности; СДВГ (невнимательный тип, гиперактивный/импульсивный тип, смешанный тип); деструктивные расстройства (оппозиционно-вызывающее расстройство и расстройство поведения); обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР); расстройства пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия, другие/неуточненные расстройства пищевого поведения).

Мы также включили категорию «любое психическое расстройство», если была информация об этом (здесь понятие «любое психическое расстройство» относится к одному или нескольким диагнозам психического расстройства; ввиду коморбидности, число лиц, страдающих конкретными расстройствами, не совпадает с числом диагнозов). Когда в ходе исследования сообщалось о двух или более психических расстройствах (например, несколько конкретных тревожных расстройств), мы брали за основу то, которое чаще всего встречалось у других участников исследования, в качестве приблизительного показателя числа людей с конкретным расстройством, учитывая высокую коморбидность между ними. В тот же момент времени для конкретных расстройств пищевого поведения мы добавили количество людей с анорексией и булимией, поскольку эти диагнозы являются взаимоисключающими<sup>40</sup>.

## Статистический анализ

Для каждой комбинации расстройств у родителей и детей мы провели два метаанализа модели случайных эффектов.

Во-первых, мы провели метаанализ RR конкретного расстройства среди потомков родителей, страдающих психическими расстройствами, по сравнению с потомками из контрольной группы (т. е. теми потомками, у которых родители не имели диагноза психического расстройства). В частности, мы рассчитали RR как риск развития психического расстройства у детей родителей с психическим расстройством, разделенный на риск развития расстройства у детей из контрольной группы. Поскольку имеющиеся статистически данные на тот момент заключались в значениях RR/OR/HR и его ДИ, мы сначала использовали функцию «improve\_ci» пакета R «metaumbrella»<sup>41</sup>, чтобы округлить значения, а затем получили CO. Мы принудительно задали такие параметры, чтобы расчетные CO составляли не менее 0,001, чтобы избежать того, что несколько выборок получают чрезмерные весовые значения в последующих метаанализах. Когда оценка риска определялась как OR, мы рассчитывали эквивалентный RR, используя модифицированную версию функций «estimate\_n\_from\_or\_and\_n\_cases» пакета «metaumbrella»<sup>41,42</sup>. Затем мы использовали условное число детей с психическими расстройствами для получения RR. Поскольку эти расчеты не лишены ошибок, мы принудительно задали расчетному параметру RR быть равным или меньшим (в абсолютном логарифмическом выражении) соответствующему OR, сохраняя при этом дисперсию, так что расчетный RR был приблизительно таким же или немного меньше и имел приблизительно такую же или немного меньшую статистическую значимость, чем заявленный OR.

Для метаанализа RR мы использовали пакет R «metafor»<sup>43</sup> для создания моделей случайных эффектов логарифмически преобразованного RR. Этот пакет использует ограниченное максимальное правдоподобие (REML) для соответствия этой модели и добавляет 0,5 к любому нулевому количеству потомков с диагнозом психического расстройства и без него. Хотя добавление 0,5 необходимо с вычислительной точки зрения, оно может исказить оценки частоты в очень маленьких выборках; поэтому мы проводили это действие в пределах групп по 50 и более человек. Мы интерпретировали значения  $p$  менее 0,05 как статистически значимые. Мы оценили гетерогенность между исследованиями с помощью  $I^2$ -статистики.

Во-вторых, мы завершили метаанализ абсолютного риска, то есть доли потомков, страдающих конкретным психическим расстройством, что является предпочтительным показателем в генетическом консультировании<sup>7</sup>. Мы следовали той же методологии, что и в метаанализе RR, за исключением использования logit-преобразования вместо логарифмического преобразования. Мы отметили, что некоторые расстройства, как правило, подвергаются гиподиагностике в национальных регистрах, но часто диагностируются в исследованиях семей высокого риска, что приводит к тому, что абсолютные риски клинически значимых расстройств систематически недооцениваются в регистровых исследованиях и переоцениваются в исследованиях, не связанных с регистрами. Поскольку исследования семей высокого риска и регистровые исследования различаются в большем числе аспектов, чем это можно было бы учесть, и ни одно из них не лишено предвзятости, мы провели метаанализ исследований регистров и исследований вне регистров отдельно, а затем объединили два метааналитических результата, установив весовые значения на уровне 50% (вместо изменения отклонений). Следует отметить, что такое установление весового значения не было необходимым для расчета RR, исходя из предположения, что гиподиагностика и гипердиагностика применимы как к детям родите-

лей с психическими расстройствами, так и к детям из группы сравнения.

Чтобы дополнительно охарактеризовать возраст-зависимый риск, мы провели метааналитическую оценку абсолютного риска развития (совокупной заболеваемости) тяжелых психических расстройств в зависимости от возраста потомков по методу Каплана – Майера. Сначала мы сгенерировали псевдоиндивидуальные данные участников (псевдо-ИДУ), кривая выживаемости которых была бы идентична опубликованным кривым выживаемости в предыдущих метаанализах<sup>45,46</sup> при использовании той же методологии<sup>44</sup>. Для исследования<sup>47</sup>, в котором были представлены отдельные графики Каплана – Майера для биполярного расстройства и биполярного расстройства без дополнительных уточнений (БДУ), в одной выборке мы сопоставили точки наблюдения каждой кривой с цензурированными наблюдениями, происходящими в том же возрасте на другой кривой, чтобы создать единый набор данных.

Во-вторых, мы объединили данные из различных исследований, чтобы оценить кривую риска развития психоза у потомков родителей с психозом, кривую риска развития биполярного расстройства у детей родителей с биполярным расстройством и кривую риска развития депрессивных расстройств у потомков родителей с депрессивными расстройствами. Для других комбинаций расстройств было слишком мало исследований (все  $n \leq 3$ ). Затем мы проанализировали чувствительность исследования. Во-первых, мы провели метаанализы относительных и абсолютных рисков, ограниченные проспективными исследованиями, в которых наблюдали за потомками по крайней мере до среднестатистического возраста начала развития каждого расстройства или установления диагноза (детство – для СДВГ, деструктивных расстройств и ОКР; подростковый возраст – для депрессивных, тревожных расстройств и расстройств пищевого поведения; взрослый возраст – для психозов, биполярного расстройства, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и пограничного расстройства личности). С этой целью мы обозначили выборки как «дети», если средний возраст был  $< 12$  лет, «подростки», когда он был  $\geq 12$ , но  $< 18$  лет, и «взрослые», когда он был  $\geq 18$  лет. Когда были доступны данные из нескольких возрастных групп, мы использовали многоуровневые модели случайных эффектов, включая возрастную группу в качестве модератора. Эти многоуровневые модели концептуально аналогичны анализу подгрупп по возрастным диапазонам наблюдения, с той лишь разницей, что они включают в модель исследования с более коротким периодом наблюдения для повышения соответствия. Для этих многоуровневых моделей мы рассчитали значения  $I^2$ -статистики согласно рекомендациям создателя пакета «metafor» (<https://www.metafor-project.org/doku.php/tips>).

Далее, чтобы формально оценить, были ли абсолютные риски значительно меньше в регистровых исследованиях, чем в исследованиях, не связанных с регистрами, мы рассчитали разницу абсолютных (logit-преобразованных) рисков между результатами регистрового метаанализа и метаанализа без использования данных регистра, а также ее дисперсию и логарифмически преобразованный коэффициент риска. Затем мы провели метаанализ этих различий для каждого расстройства у потомков (по расстройствам родителей и возрастным диапазонам детей) и применили полученные весовые значения к логарифмически преобразованным относительным рискам. Коэффициент риска  $< 1$  означает, что абсолютный риск развития расстройства в регистровых исследованиях меньше, чем в нерегистровых исследованиях.

В-третьих, чтобы оценить риск наличия того же психического расстройства, что и у родителя, по сравнению с наличием любого другого психического расстройства, мы

Тип исследования	Потомки родителей, страдающих психическими расстройствами		Потомки из контрольной группы		Все потомки
	n	N	n	N	N
Проспективные исследования семей высокого риска	81	21 477	62	11 389	32 866
Кросс-секционное исследование семей высокого риска	112	69 918	77	9008	78 926
Регистровое исследование	18	3 080 720	18	20 408 178	23 488 898
Все исследования	211	3 172 115	157	20 428 575	23 600 690

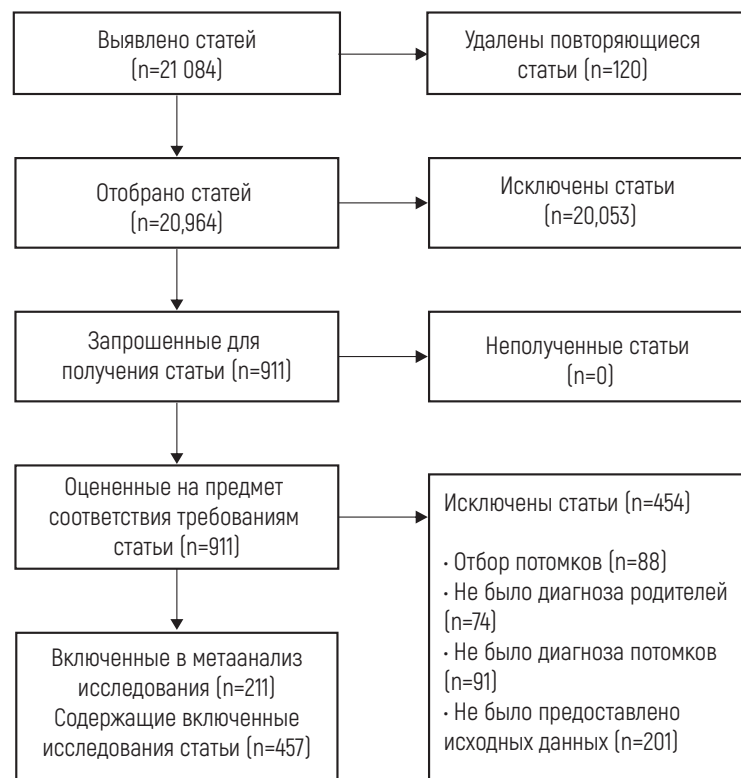


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA 2020.

провели многоуровневый метаанализ RR наличия психического расстройства, отличного от расстройства родителя. Причина использования многоуровневых моделей, в которых выборка является случайным фактором, заключалась в том, что мы включаем несколько значений RR из каждой выборки (т. е. значение для каждого психического расстройства у потомков). Мы исключили наличие психического расстройства у детей, если этот факт подтверждался в менее чем двух исследованиях и входил в группу «имеющий какое-либо психическое расстройство», поскольку эта группа включает только расстройства родителей. Затем мы провели метаанализ результатов этих метаанализов, чтобы получить общее значение RR развития того же психического расстройства, что и у родителя, и значение RR развития психического расстройства, отличного от родительского. Мы провели этот анализ отдельно для исследований семей высокого риска и регистровых исследований.

Основные результаты метаанализа (т. е. основанные как минимум на трех независимых исследованиях) были представлены в разделах, отражающих конкретные практические вопросы; предоставление результатов в такой форме может пригодиться как в клинической практике, так и для профилактики. Значения, основанные на менее чем трех независимых исследованиях, представлены в таблицах, но не раскрываются, поскольку считаются менее надежными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### База данных метаанализа

Из 20 964 уникальных статей, выявленных в результате поиска литературы, мы выбрали 911 для полнотекстового обзора и извлекли данные из 457 подходящих публикаций (Рисунок 1). Распространенными причинами исключения статей на этапе создания полнотекстового обзора были: выборка детей на основе их собственного состояния психического здоровья или факторов окружающей среды, отсутствие или не соответствующая требованиям информация о диагнозе у родителей или детей; а также исключению подверглись публикации, не содержащие первичных данных о взаимосвязи между диагнозом родителей и расстройствами детей.

В 457 соответствующих критериям публикациях были представлены данные 211 уникальных исследований, общая выборка которых составила 3 172 115 потомков родителей с психическими расстройствами. В подгруппе из 157 исследований были представлены данные о 20 428 575 потомках, которые вошли в состав контрольной группы. Большинство исследований относились к исследованиям семей высокого риска, однако 18 регистровых исследований включали в себя непропорционально большое количество



участников (Таблица 1). Размер выборки включенных исследований варьировался от 19 до 8 951 763 человек. Средний возраст был в диапазоне от 4 до 42 лет. В ста тридцати пяти (64%) исследованиях были представлены данные о детях, в 142 (67%) – о подростках и в 95 (44%) – о взрослых потомках. Из 211 включенных исследований 54% (n=113) проводились в США, 23% (n=48) – в Европе, 7% (n=15) – в Азии, 7% (n=15) – в Канаде, 4% (n=8) – в Австралии и 1% (n=3) – в странах с низким или средним уровнем дохода. Мы рассчитали 88 RR (10 для одного и того же расстройства и 78 для различных комбинаций расстройств) и 96 абсолютных рисков (10 для одного и того же расстройства и 86 для различных расстройств или контрольной группы).

### **Насколько вероятно, что у потомков родителей с психическими расстройствами разовьется какое-либо психическое расстройство?**

Из 211 исследований, соответствующих критериям, 86 предоставили данные о риске развития какого-либо психического расстройства у потомков. По сравнению с контрольной группой, у фокусной группы RR развития любого психического расстройства был повышен в 1,5–3 раза (Таблица 2): 3,0 у потомков родителей, страдающих тревожными расстройствами; 2,6 у детей родителей, страдающих психозом; 2,1 у тех, чьи родители, страдают биполярным расстройством; 1,9 у детей родителей, страдающих депрессивными расстройствами; и 1,5 у потомков родителей, страдающих расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ. Данных о RR каких-либо психических расстройств у детей родителей с другими психическими расстройствами не было или они были немногочисленны.

Абсолютный риск развития любого психического расстройства среди изучаемой группы составлял 55% у потомков родителей, страдающих биполярным расстройством или тревожными расстройствами; 51% у детей родителей, страдающих депрессивными расстройствами; 38% у тех, чьи родители страдают расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, и 17% у потомков родителей, страдающих психозом (Таблица 3). Напротив, у каждого седьмого (14%) ребенка из контрольной группы развилось какое-либо психическое расстройство. Данные о риске развития каких-либо психических расстройств в течение жизни у потомков родителей с другими психическими расстройствами отсутствовали или были малочисленны.

Анализ чувствительности исследования ограничивался проспективными исследованиями, в которых наблюдали за потомками, по крайней мере, до ожидаемого возраста начала каждого расстройства, сообщая о схожих RR, но о значительно более высоких абсолютных рисках психических расстройств (см. дополнительную информацию).

### **Насколько вероятно, что у детей разовьется то же психическое расстройство, что и у их родителей?**

Среди всех изучаемых психических расстройств у потомков был повышен риск того же типа расстройства, который был диагностирован у их родителей: RR варьировался от 2,2 для тревожных расстройств до 8,4 для СДВГ (см. Таблицу 2). Остальные RR составили 5,8 для психоза, 5,1 для биполярного расстройства, 2,3 для депрессивных расстройств, 2,8 для расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и 2,3 для расстройств пищевого поведения. Небольшое количество данных о потомках родителей с пограничным расстройством личности и ОКР не позволили определить их статистическую значимость. Данных о деструктивных расстройствах не было вовсе.

Абсолютный риск развития того же расстройства, которое было диагностировано у родителей, составил 32% для СДВГ, 31% для тревожных расстройств, 14% для депрессивных расстройств, 9% для расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, 8% для психоза, 5% для биполярного расстройства и 1% для расстройств пищевого поведения. Данных для достоверной оценки риска развития других психических расстройств не было или их было слишком мало. В отношении абсолютного риска, у потомков из контрольной группы был низкий риск развития специфических психических расстройств: значения варьировались от 1% (психоз, биполярное расстройство, расстройства пищевого поведения) до 7% (тревожные расстройства).

Анализ чувствительности исследования, ограниченный проспективными исследованиями, в которых наблюдали за потомками, по крайней мере, до ожидаемого возраста начала каждого расстройства, подтвердил общее направление и структуру результатов, но показал более высокий RR биполярного расстройства у потомков родителей с биполярным расстройством (RR = 9,0) и превышающий показатели изначального расчета в 2–3 раза абсолютный риск развития расстройств, для которых были доступны корректные данные: 35% для расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, 34% для депрессивных расстройств, 21% для психоза и 13% для биполярного расстройства (см. дополнительную информацию). Проспективных исследований СДВГ не проводилось.

### **Насколько вероятно, что у потомков разовьются психические расстройства, отличные от тех, которые были диагностированы у их родителей?**

Подходящие исследования предоставили данные о 62 трансдиагностических взаимосвязях между психическими расстройствами родителей и риском возникновения различных психических расстройств у потомков (см. клетки, расположенные не по диагонали, на белом фоне в Таблице 2). Из 62 трансдиагностических оценок RR, 60 (97%) были выше 1,0, а 37 (60%) были статистически значимыми. Однако большинство этих RR имели небольшую величину, и только психоз у потомков родителей, страдающих расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, имел нижнюю границу 95% ДИ не менее 2 (см. Таблицу 2).

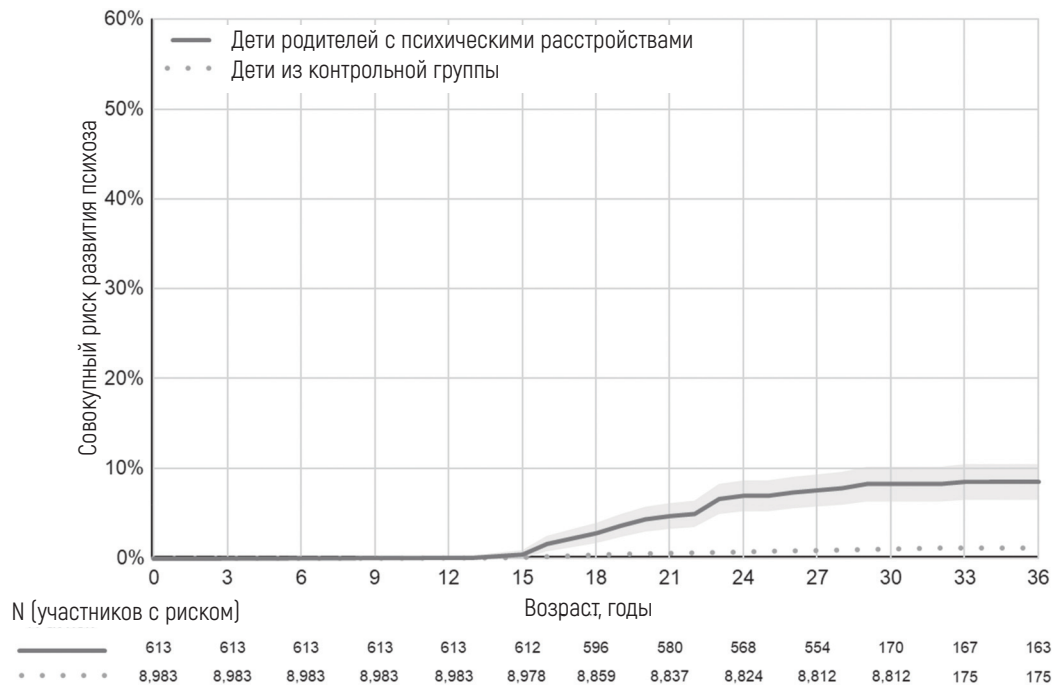
В Таблице 3 показаны абсолютные риски развития психических расстройств в течение жизни, отличных от тех, которые были диагностированы у родителей (в недиагональных клетках на белом фоне). Например, СДВГ развился у 10–13% детей родителей с психозом, биполярным расстройством, депрессивными расстройствами или расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, но только у 3% детей родителей без психических расстройств. Примечательно, что несколько значений RR или абсолютного риска характеризовались небольшими размерами выборки, и было мало или совсем не было данных о риске у потомков родителей с пограничным расстройством личности, СДВГ, деструктивными расстройствами, ОКР и расстройствами пищевого поведения.

Анализ чувствительности исследования, ограниченный проспективными исследованиями, в которых наблюдали за потомками, по крайней мере, до ожидаемого возраста начала каждого расстройства, показал сходные RR и более высокие абсолютные риски большинства психических расстройств (см. дополнительную информацию). Одно заметное различие заключалось в абсолютном риске развития психоза среди потомков родителей с биполярным расстройством, который оценивался в 1% в общем анализе и в 4% в анализе чувствительности проспективных исследований.

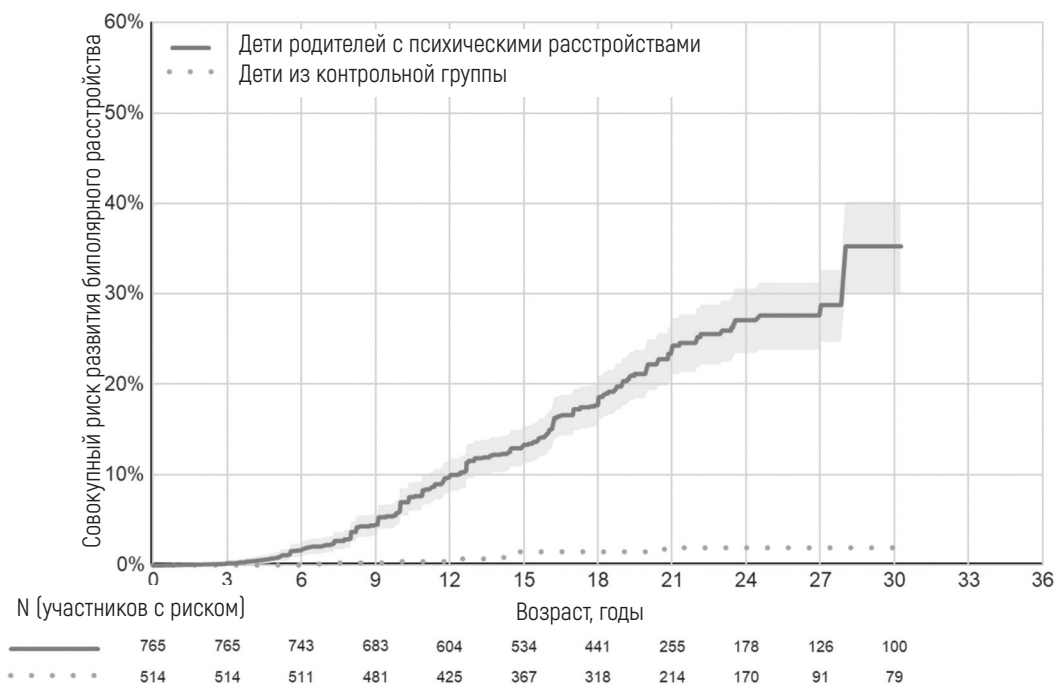
**Таблица 2.** Метааналитические значения коэффициентов риска (RR) развития психических расстройств по DSM/MKB у потомков родителей, страдающих психическими расстройствами, в сравнении с потомками здоровых родителей

Психические расстройства у родителей											
	Психоз	Биполярное расстройство	Депрессивные расстройства	Тревожные расстройства	Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	Попрачное расстройство личности	СДВГ	Деструктивные расстройства	ОКР	Расстройства пищевого поведения	Любые психические расстройства
Психоз	5,8 (4,2-7,9) (n=21, N=7 545 374)	1,8 (0,6-5,0) (n=11, N=3 924 359)	2,0 (1,3-3,1) (n=6, N=1 746 667)	1,7 (0,1-26,3) (n=2, N=521)	2,2 (2,0-2,5) (n=5, N=2 153 172)		1,8 (1,2-2,6) (n=2, N=348 808)		1,6 (1,3-2,0) (n=1, N=347 208)		4,0 (2,3-6,9) (n=8, N=3 677 788)
Биполярное расстройство	1,3 (0,3-5,0) (n=6, N=4 286 168)	5,1 (3,3-8,1) (n=33, N=11 561 026)	2,1 (0,9-5,0) (n=12, N=6 318 061)	1,0 (0,4-2,6) (n=3, N=1300)	11,4 (1,3-96,8) (n=2, N=459)	3,1 (0,1-73,0) (n=1, N=45)	2,3 (1,9-2,8) (n=3, N=4 486 959)		1,6 (1,4-1,8) (n=2, N=347 286)		2,0 (0,6-6,9) (n=1, N=970)
Депрессивные расстройства	1,9 (1,7-2,2) (n=14, N=2 989 314)	2,1 (1,5-2,9) (n=39, N=9 296 154)	2,3 (1,9-2,6) (n=53, N=11 895 688)	1,7 (1,4-2,0) (n=12, N=6 360 668)	1,8 (1,3-2,3) (n=13, N=8.180)	9,4 (1,3-68,3) (n=1, N=45)	2,2 (1,4-3,6) (n=2, N=4 138 210)	1,3 (1,1-1,6) (n=1, N=2764)	3,7 (0,8-15,9) (n=1, N=78)		1,9 (1,6-2,3) (n=5, N=7 336 515)
Тревожные расстройства	1,7 (1,0-3,1) (n=13, N=283 363)	2,1 (1,7-2,5) (n=33, N=6373)	2,0 (1,7-2,3) (n=33, N=9807)	2,2 (2,0-2,5) (n=22, N=1 981 092)	1,4 (1,1-1,9)(n=12, N=4576)	9,3 (2,2-39,1) (n=2, N=135)	2,0 (0,4-9,3) (n=1, N=59)		2,0 (1,1-3,8) (n=1, N=78)		1,7 (1,6-1,8) (n=5, N=1 078 763)
Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	2,0 (1,2-3,3) (n=10, N=423 316)	1,9 (1,6-2,2) (n=20, N=4693)	2,4 (1,6-3,8) (n=15, N=5875)	8,2 (0,8-82,1) (n=2, N=607)	2,8 (2,1-3,6) (n=23, N=685 252)	6,3 (0,8-48,0) (n=1, N=45)			2,0 (0,4-9,9) (n=1, N=78)		4,8 (2,4-9,7) (n=5, N=992 098)
Попрачное расстройство личности	2,2 (0,9-5,8) (n=3, N=11 873)	3,0 (0,1-71,7) (n=1, N=86)				3,8 (0,9-16,4) (n=1, N=44)					
СДВГ	2,8 (1,7-4,7) (n=8, N=3 865 558)	1,9 (1,7-2,3) (n=28, N=7 913 589)	2,0 (1,8-2,3) (n=21, N=8 779 593)	1,4 (0,9-2,3) (n=7, N=243 711)	1,9 (1,4-2,6) (n=15, N=1 016 734)	5,1 (1,5-17,2) (n=2, N=89)	8,4 (3,3-21,8) (n=5, N=6 724 918)		0,8 (0,4-1,7) (n=1, N=78)		1,8 (1,3-2,3) (n=4, N=1 522 341)
Деструктивные расстройства	3,0 (1,0-9,1) (n=6, N=282 343)	2,1 (1,6-2,9) (n=18, N=4010)	1,8 (1,5-2,2) (n=16, N=6566)	1,2 (0,8-1,8) (n=8, N=2079)	2,7 (1,8-4,1) (n=13, N=5 604)		1,6 (0,5-4,7) (n=1, N=59)		1,2 (0,4-4,1) (n=1, N=75)		2,4 (1,4-4,0) (n=2, N=1545)
ОКР	1,9 (0,3-14,6) (n=2, N=225)	2,0 (1,3-3,1) (n=13, N=3347)	3,2 (1,8-5,6) (n=9, N=4224)	3,1 (1,0-9,0) (n=4, N=991)	2,4 (0,4- 15,0) (n=2, N=417)				2,7 (0,7-10,8) (n=2, N=457)		1,1 (0,3-4,5) (n=1, N=970)
Расстройства пищевого поведения	1,1 (0,7-1,7) (n=5, N=285 787)	2,3 (1,6-3,5) (n=8, N=145 391)	3,9 (0,2-79,1) (n=1, N=73)	1,3 (0,1- 12,8) (n=2, N=242 834)	2,0 (1,7-2,4) (n=3, N=148 704)	1,0 (0,0-50,4) (n=1, N=45)			5,7 (0,3-107,3) (n=1, N=78)	2,3 (1,4-3,6) (n=3, N=886 377)	1,1 (1,0-1,3) (n=3, N=654 911)
Любые психические расстройства	2,6 (1,6-4,2) (n=12, N=2 115 213)	2,1 (1,7-2,5) (n=20, N=1 480 732)	1,9 (1,5-2,3) (n=19, N=1 480 550)	3,0 (1,8-5,0) (n=3, N=169)	1,5 (1,4-1,6) (n=9, N=136 727)	8,4 (2,2-32,2) (n=1, N=45)	8,4 (0,8-3,9) (n=1, N=59)				2,3 (1,6-3,4) (n=6, N=195 477)

За каждым RR стоит значение 95% ДИ. Оценки RR с низкой достоверностью, основанные на менее чем трех исследованиях, выделены курсивом. Пустые ячейки указывают на отсутствие данных. Диагональные (серые) клетки показывают RR для того же расстройства, которое присутствует у родителя. Недиагональные клетки демонстрируют RR для расстройств у потомков, отличных от тех, которые диагностированы у родителя. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.



**Рисунок 2.** Метааналитическая кривая Каплана – Майера, суммирующая совокупную частоту возникновения психотических расстройств по DSM/МКБ у детей родителей, страдающих этими расстройствами (n=4) и детей из контрольной группы (n=3). Серая область на кривой соответствует 95% ДИ.



**Рисунок 3.** Метааналитическая кривая Каплана – Майера, суммирующая совокупную частоту возникновения биполярного расстройства по DSM/МКБ у детей родителей, страдающих этими расстройствами (n=4) и детей из контрольной группы (n=4). Серая область на кривой соответствует 95% ДИ.

### Как риск возникновения психического расстройства меняется с возрастом?

Двадцать одно проспективное исследование семей высокого риска предоставило подробные данные о совокупной частоте развития психических расстройств в форме кривых Каплана – Майера на основе повторных диагностических оценок. Эти подробные данные ограничивались наличием психотических, биполярного и депрессивных расстройств у детей родителей с тем же расстройством (см. Рисунки 2-4 и Таблицу 4).

Среди потомков родителей, страдающих психозом, возникновение психотических расстройств стало заметным в 16 лет, в возрасте 18 лет увеличилось до 3% и продолжало увеличиваться практически линейно до 30 лет, когда оно достигло 9%, оставаясь затем на том же уровне (Рисунок 2). Среди детей родителей с биполярным расстройством, начало этого расстройства стало заметным уже в возрасте 5 лет, увеличившись до 9% в 12 лет, до 19% в 18 лет и дойдя до 36% к 28 годам (Рисунок 3). Среди потомков родителей с депрессивными расстройствами начало депрессивных расстройств стало заметным в возрасте 6 лет, увеличиваясь



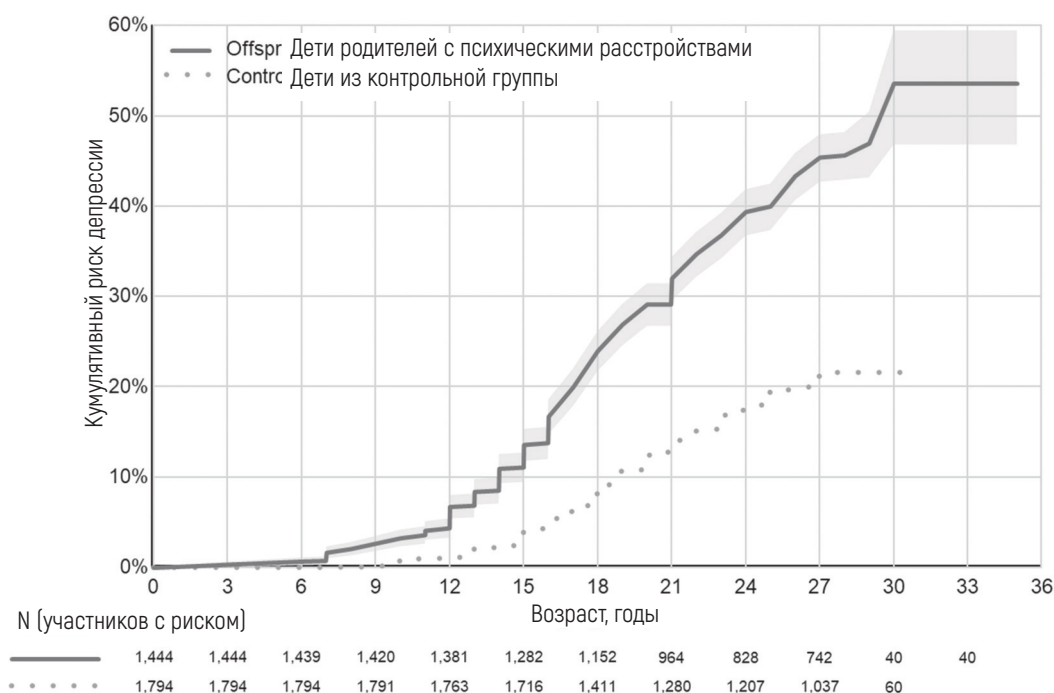
Психическое расстройство у потомков												
Психические расстройства у родителей												
	Нет	Психоз	Биполярное расстройство	Депрессивные расстройства	Тревожные расстройства	Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	Пограничное расстройство личности	СДВГ	Деструктивные расстройства	ОКР	Расстройства пищевого поведения	Любые психические расстройства
Психоз	1% (1-2) (n=33, N=2 598 579)	8% (4-17) (n=26, N=20 403)	1% (1-2) (n=14, N=1913)	2% (1-5) (n=6, N=734)	1% (0-8) (n=2, N=124)	Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	3% (2-4) (n=4, N=15 863)					8% (0-72) (n=5, N=14 637)
Биполярное расстройство	1% (0-3) (n=42, N=2 254 022)	2% (1-8) (n=8, N=1521)	5% (1-23) (n=46, N=102 980)	5% (3-9) (n=12, N=2,771)	1% (0-6) (n=2, N=135)	4% (2-8) (n=2, N=168)	5% (1-26) (n=1, N=22)		1% (0-4) (n=2, N=32 251)			3% (1-10) (n=1, N=87)
Депрессивные расстройства	5% (2-11) (n=99, N=1 017 601)	7% (2-20) (n=17, N=2352)	18% (15-21) (n=49, N=4282)	14% (5-36) (n=52, N=360 472)	2% (0-35) (n=11, N=545)	12% (8-18) (n=13, N=1948)	43% (29-58) (n=2, N=42)	3% (0-19) (n=1, N=33)	21% (11-36) (n=1, N=43)			37% (26-49) (n=2, N=183)
Тревожные расстройства	7% (2-22) (n=89, N=345 063)	8% (2-30) (n=15, N=1062)	26% (21-31) (n=46, N=4069)	24% (20-28) (n=39, N=5908)	31% (17-49) (n=14, N=2,3 394)	19% (14-25) (n=16, N=2069)	26% (16-39) (n=2, N=58)	15% (6-32) (n=1, N=33)	51% (37- 66) (n=1, N=43)			25% (16-37) (n=3, N=5638)
Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	3% (1-17) (n=53, N=502 737)	13% (8-19) (n=13, N=1122)	4% (10-20) (n=22, N=2,767)	23% (15-34) (n=16, N=4,909)	2% (0-35) (n=2, N=166)	9% (2-39) (n=20, N=42 167)	27% (13-49) (n=1, N=22)		12% (5-25) (n=1, N=43)			6% (0-93) (n=2, N=6010)
Пограничное расстройство личности	2% (0-17) (n=6, N=11 024)	5% (1-19) (n=5, N=991)	2% (0-10) (n=2, N=69)	2% (1-4) (n=1, N=507)			33% (17-55) (n=1, N=21)					
СДВГ	3% (1-14) (n=65, N=2 898 200)	11% (2-43) (n=10, N=20 279)	10% (3-30) (n=40, N=69 902)	10% (6-18) (n=25, N=224 003)	2% (0-34) (n=9, N=787)	13% (10-15) (n=17, N=2542)	49% (34-64) (n=2, N=43)	32% (8-71) (n=5, N=44 287)	23% (13-38) (n=1, N=43)			9% (1-39) (n=2, N=5542)
Деструктивные расстройства	5% (4-6) (n=50, N=147 749)	4% (1-22) (n=9, N=666)	14% (11-19) (n=26, N=2386)	12% (8-17) (n=16, N=1329)	7% (3-14) (n=8, N=483)	12% (9-17) (n=15, N=2355)		24% (13-42) (n=1, N=33)	15% (7-29) (n=1, N=41)			10% (6-15) (n=2, N=183)
ОКР	2% (1-3) (n=30, N=4554)	3% (1-7) (n=4, N=185)	4% (2-6) (n=17, N=2152)	3% (2-4) (n=9, N=1930)	5% (1-15) (n=3, N=128)	2% (1-4) (n=3, N=344)		41% (13-77) (n=2, N=172)	41% (13-77) (n=2, N=172)			2% (1-9) (n=1, N=87)
Расстройства пищевого поведения	1% (0-4) (n=19, N=1 599 968)	5% (2-12) (n=6, N=1776)	2% (1-4) (n=1, N=1892)	5% (1-18) (n=1, N=41)	0% (0-2) (n=2, N=412)	2% (1-6) (n=4, N=4963)	2% (0-27) (n=1, N=22)		7% (2- 20) (n=1, N=43)			2% (1-7) (n=3, N=38 098)
Любые психические расстройства	14% (3-42) (n=56, N=762 381)	17% (1-82) (n=13, N=7830)	55% (48-61) (n=27, N=2278)	51% (42-59) (n=20, N=2134)	55% (37-72) (n=4, N=94)	38% (18-64) (n=12, N=24 913)	73% (51-87) (n=1, N=22)	39% (24-57) (n=1, N=33)				55% (7-95) (n=5, N=15 146)

За каждой процентной оценкой абсолютного риска стоит 95% ДИ. Оценки с низкой степенью достоверности, основанные на менее чем трех исследованиях, выделены курсивом. Пустые ячейки указывают на отсутствие данных. Диагональные (серые) клетки показывают риск развития того же заболевания, которое присутствует у родителя, в течение жизни. Недиагональные клетки демонстрируют риск развития расстройств у потомков, отличных от тех, которые диагностированы у родителя, в течение жизни. В первом столбце показаны риски возникновения психических расстройств у потомков родителей, не страдающих психическими расстройствами, в течение жизни. Там, где были доступны как исследования семей высокого риска, так и регистровые исследования, данные имели одинаковый вес в мета-аналитической оценке. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

**Таблица 4. Зависимость совокупной заболеваемости от возраста развития психотического, биполярного и депрессивных расстройств у потомков родителей с тем же самым диагнозом**

Возраст(в годах)	Риск развития психического расстройства у потомков родителей с тем же самым диагнозом		
	Психоз	Биполярное расстройство	Депрессивные расстройства
4	0% (0-0)	0% (0-1)	0% (0-1)
6	0% (0-0)	1% (1-2)	1% (0-1)
8	0% (0-0)	4% (2-5)	2% (1-3)
10	0% (0-0)	6% (4-8)	3% (2-4)
12	0% (0-0)	9% (7-11)	7% (5-8)
14	0% (0-0)	11% (9-14)	11% (9-13)
16	2% (1-3)	15% (12-18)	17% (15-19)
18	3% (2-5)	19% (16-22)	24% (22-26)
20	5% (3-7)	23% (19-26)	29% (27-31)
22	6% (4-7)	26% (22-29)	35% (32-37)
24	7% (5-9)	28% (24-32)	39% (37-42)
26	7% (6-9)	28% (24-31)	43% (41-46)
28	8% (6-10)	36% (30-41)	46% (43-48)
30	9% (6-11)	36% (30-41)	54% (47-59)

Значения (с 95% ДИ) основаны на метааналитических кривых Каплана – Майера.



**Рисунок 4.** Метааналитическая кривая Каплана – Майера, суммирующая совокупную частоту возникновения депрессивных расстройств по DSM/МКБ у детей родителей, страдающих этими расстройствами (n=5) и детей из контрольной группы (n=6). Серая область на кривой соответствует 95% ДИ.

сначала постепенно, а затем резко возросло примерно к 12 годам, что привело к пику совокупной заболеваемости, который сохранялся до возраста около 25 лет, когда она достигла 43%, при этом скудные данные указывают на возможное дальнейшее увеличение риска свыше 50% (Рисунок 4).

### Гетерогенность и риск систематической ошибки

Гетерогенность (I2) варьировалась от 0 до 0,98, и 202 (96%) включенных исследования имели высокий риск систематической ошибки в одной или нескольких областях. Риск систематической ошибки был неравномерно распределен по типам исследований. Девять исследований, которые имели низкий или умеренный риск систематической

ошибки во всех шести областях, являлись проспективными исследованиями семей высокого риска<sup>15,48-55</sup>.

### Какие факторы влияют на наши знания о риске развития психических расстройств у потомков?

Анализ чувствительности исследования показал, что тип исследования (исследование семей высокого риска по сравнению с регистровым исследованием) вносил ключевой вклад в гетерогенность абсолютных рисков. В частности, сравнение абсолютных рисков между регистровыми исследованиями и исследованиями семей высокого риска показало, что риск любого психического расстройства был в 5 раз меньше в первом типе исследований, чем во втором. Из конкретных психи-

**Таблица 5. Относительный риск (с 95% ДИ) развития того же или отличного психического расстройства у потомков родителей с психическим расстройством в исследованиях семей высокого риска и регистровых исследованиях**

Расстройство, диагностированное у родителей	Такое же расстройство у потомков		Отличное расстройство у потомков	
	Исследования семей высокого риска	Регистровые исследования	Исследования семей высокого риска	Регистровые исследования
Психоз	4,4 (2,8-6,8) (n=12, N=2506)	6,1 (4,1-9,1) (n=9, N=7 542 868)	1,9 (1,2-3,1) (n=42, N=2302)	1,7 (0,9-3,0) (n=23, N=11 553 211)
Биполярное расстройство	5,4 (3,5-8,4) (n=28, N=5234)	4,4 (1,2-16,9) (n=5, N=11 555 792)	2,2 (1,9-2,6) (n=70, N=6698)	1,2 (0,5-2,8) (n=9, N=14 805 882)
Депрессивные расстройства	2,3 (2,0-2,8) (n=47, N=22 121)	2,1 (1,7-2,6) (n=6, N=11 873 567)	2,7 (2,1-3,5) (n=26, N=6682)	1,3 (0,5-3,2) (n=7, N=10 952 304)
Тревожные расстройства	2,1 (1,8-2,6) (n=19, N=13 575)	2,3 (2,0-2,7)(n=3, N=1,967,517)	1,3 (1,0-1,7) (n=10, N=4345)	1,8 (1,7-2,0) (n=2, N=6,356 323)
Расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	3,0 (2,2-4,2) (n=19, N=10 680)	2,1 (1,3-3,5) (n=4, N=674 572)	9,4 (2,9-30,1) (n=2, N=1328)	2,2 (2,0-2,4) (n=3, N=2 151 844)
Суммарный риск	3,1 (2,2-4,4) (n=125, N=54 116)	2,9 (1,8-4,6) (n=27, N=33 614 316)	2,2 (1,5-3,3) (n=150, N=21 355)	1,9 (1,6-2,3) (n=44, N=45 819 564)

Значения с низкой степенью достоверности, основанные на менее чем трех исследованиях, показаны курсивом.

ческих расстройств риски биполярного расстройства, депрессивных расстройств, тревожных расстройств, расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, пограничного расстройства личности и СДВГ были от 3 до 10 раз ниже в регистровых исследованиях, чем в исследованиях семей высокого риска (Рисунок 5).

### Каков риск развития у ребенка того же психического расстройства, что и у родителя, по сравнению с риском развития любого другого психического расстройства?

Среди всех изучаемых психических расстройств у детей родителей с диагнозом психического расстройства вероятность развития того же расстройства, что и у родителя, была в 3 раза выше, а вероятность развития психического расстройства, отличного от того, которое было диагностировано у родителя, в 2 раза выше, при этом разница между исследованиями семей высокого риска в сравнении с регистровыми исследованиями была незначительна (Таблица 5).

### ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие резко возросло количество данных о риске развития психических расстройств у потомков родителей с психическими расстройствами. Настоящий метаанализ вообрал в себя такое количество исследований, которое превышает число работ, включенных в предыдущий самый обширный анализ, в 6 раз<sup>18</sup>. Мы представляем значения относительного и абсолютного риска для 90 комбинаций расстройств типа родитель – ребенок, основанные на выборке из более чем 3 миллионов детей родителей с психическими расстройствами и 20 миллионов детей из группы сравнения, полученные на основе 211 исследований семей высокого риска (проспективных, кросс-секционных) и регистровых исследований. Это обобщение данных показывает, что у потомков родителей с диагнозом психического расстройства сильно повышен относительный и абсолютный риск развития любого психического расстройства, а также того же психического расстройства, которое было диагностировано у родителя. Кроме того, у потомков родителей с психическим расстройством имеется умеренно повышенный трансдиагностический риск развития большинства других расстройств. Мы предоставляем таблицы, позволяющие клиницистам ссылаться на относительные и абсолютные риски для различных комбинаций расстройств у родителя и ребенка, а также выявленную на основе метаанализа совокупную заболеваемость в зависи-

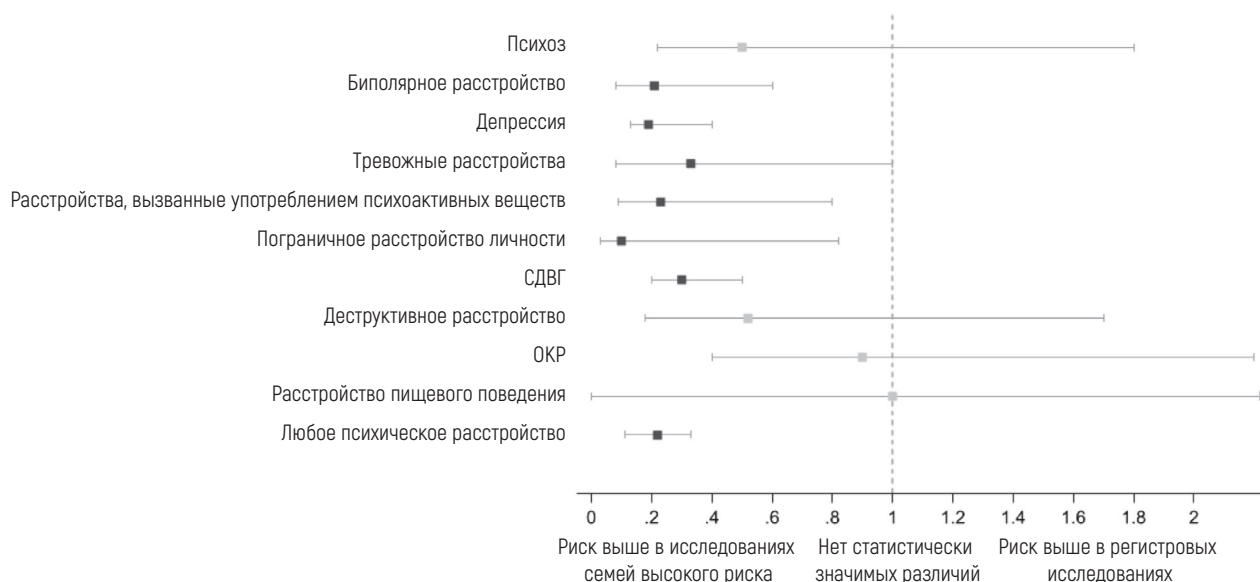
мости от возраста потомков с целью изучения для клинической практики и профилактики.

Путем последовательного поиска в мировой литературе и обобщения данных в этом исследовании выявлена группа потомков, которая подвергается наибольшему риску психических расстройств. Мы обнаружили, что психическое расстройство разовьется примерно у одного из двух детей родителей, страдающих тревожными, биполярными и депрессивными расстройствами. Аналогичным образом психическое расстройство разовьется более чем у трети потомков родителей, страдающих расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, и у одной шестой потомков родителей, страдающих психозом. Примечательно, что у потомков родителей с СДВГ риск развития того же расстройства увеличивается в 8 раз; потомки родителей с психотическими и биполярным расстройствами имеют повышенный риск в 5 раз; а потомки родителей, страдающих употреблением психоактивных веществ, депрессивными и тревожными расстройствами, имеют риск развития такого расстройства, увеличенный в 2 раза.

Проспективные исследования показывают, что риск развития у потомков того же расстройства, что и у родителя, в течение жизни значителен: он составляет 34% для детей родителей, страдающих депрессивным расстройством, 21% для потомков родителей с психозом и 13% для детей родителей с биполярным расстройством. Эти оценки важны для клинической практики, включая генетическое консультирование и профилактику в психиатрии. Результаты согласуются с независимыми близнецовыми исследованиями, показывающими, что наследуемость близнецами составляет 77% для психотических расстройств, 76% для биполярных расстройств, 40% для тревожных расстройств и 34% для депрессивных расстройств<sup>56</sup>. Также имеются доказательства накопления риска с увеличением количества родственников первой степени родства с психотическими расстройствами (один пробанд: OR=7,69; два пробанда: OR=11,11), биполярным расстройством (один пробанд: RR=6,10, два пробанда: RR=29,1) и депрессивными (один пробанд: OR=2,14; два пробанда: OR=3,23) расстройствами<sup>2,57-59</sup>.

Масштаб рисков, рассчитанных в ходе метаанализа, определяет потомков родителей, страдающих психотическими расстройствами, аффективными расстройствами (биполярными и депрессивными), тревожными расстройствами, расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, и СДВГ, как популяцию, которая должна быть приоритетной для систематического скрининга, мониторинга и профилактических вмешательств. На се-





**Рисунок 5.** Сравнение риска развития психических расстройств в регистровых исследованиях и в исследованиях семей высокого риска. Для каждого психического расстройства у потомков квадрат показывает значение риска, а горизонтальная линия – 95% ДИ регистрового исследования к исследованию семей высокого риска. Статистически значимые соотношения показаны темно-серыми квадратами; незначительные соотношения – бледно-серыми квадратами. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

годняшний день эти усилия в основном ограничиваются молодыми людьми с высоким риском психотических, а в последнее время и биполярных расстройств<sup>3,4,60,61</sup>. Хотя клинические парадигмы высокого риска включают подгруппу лиц с родственниками первой степени родства, страдающими психическими расстройствами, скрининг родственников обычно не проводится<sup>2</sup>. Наши данные метаанализа призывают специалистов систематически оценивать психическое здоровье детей пациентов, страдающих психотическими расстройствами, аффективными расстройствами, тревогой, расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, и СДВГ.

Учитывая существенный риск, скрининг психических расстройств у этих детей будет подкреплен достаточными исследовательскими данными. Следующим шагом могло бы стать проведение периодического мониторинга дополнительных показателей риска с течением времени в сочетании с целенаправленными профилактическими мероприятиями<sup>62</sup>. Новые профилактические подходы включают вмешательство, учитывающее потребности: психотерапия для потомков, подверженных риску психотических или тревожных расстройств; физическая активность для потомков, подверженных риску депрессивных расстройств; генетическое консультирование потомков, подверженных риску биполярных или депрессивных расстройств, и их родителей<sup>5,45,63-67</sup>.

Эти меры неэффективны при их применении ко всему населению (универсальная профилактика). Например, мероприятия, проводимые в школах и направленные на профилактику тревожных и депрессивных расстройств, неэффективны<sup>68</sup> и могут даже причинить вред некоторым подросткам<sup>69</sup>. Однако мероприятия, ориентированные на молодежь особой группы риска, могут иметь положительные эффекты, включая снижение риска возникновения депрессивного расстройства<sup>70,71</sup>. Профилактические мероприятия могут быть нацелены на детей родителей, страдающих психическими расстройствами, у которых есть симптомы психических расстройств, и включать оптимизированное лечение родителей<sup>73</sup>. И то и другое может снизить риск возникновения и развития психических расстройств у потомков.

Настоящее исследование также представляет собой наиболее полное описание трансдиагностического риска раз-

вития психических расстройств у потомков родителей с психическими расстройствами. Спорным является вопрос о том, является ли риск для детей специфичным для расстройства, диагностированного у родителя, или он распространяется трансдиагностически на большинство или на все психические расстройства. Обычно исследования семей высокого риска фокусируются на взаимосвязях, специфичных для определенного расстройства<sup>15,16</sup>, но исследования национальных регистров выявили значительные трансдиагностические риски<sup>10,17</sup>. Настоящее обобщение результатов исследований семей высокого риска и регистровых исследований предполагает наличие существенных трансдиагностических рисков, хотя величина трансдиагностических RR была меньше, чем для значений, специфичных для развития определенных расстройств. В целом, у детей родителей, страдающих от психических расстройств, в 3 раза чаще развивалось то же расстройство, что и у их родителей, и, кроме того, в 2 раза чаще развивалось другое психическое расстройство. Эти результаты были одинаковыми в исследованиях семей высокого риска и в регистровых исследованиях, что позволяет предположить, что расхождения в ранее опубликованной литературе могли быть результатом ограниченной статистической мощности.

Самый высокий трансдиагностический риск наблюдался при психозе у детей родителей, страдающих расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ. Имели место существенные различия в величине трансдиагностического эффекта и некоторые признаки ограниченной специфичности. Например, относительный риск тревожных расстройств был повышен у потомков родителей с биполярным, депрессивными расстройствами и расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, но не у детей родителей с психозом. С другой стороны, относительный риск развития СДВГ повышен у потомков родителей с биполярным расстройством, депрессивными расстройствами, пограничным расстройством личности и психозом, но не у потомков родителей с тревожными расстройствами. Эти различия в явных трансдиагностических семейных рисках заслуживают внимания, поскольку они могут дать ключ к пониманию структуры рисков психических расстройств.

В контексте прецизионной психиатрии эти результаты могут помочь в разработке новых алгоритмов, которые мо-

гут предсказать трансдиагностический риск возникновения психических расстройств<sup>74,75</sup>. В контексте генетического консультирования предоставление оценок абсолютного риска помогает противостоять распространенной переоценке семейного риска и связанному с ним фатализму среди потенциальных родителей, живущих с психическими расстройствами<sup>7</sup>. В контексте общественного здравоохранения типичный компонент семейного риска предполагает, что трансдиагностические подходы к целевой профилактике могут быть более выгодными, поскольку с помощью одного и того же мероприятия потенциально можно предотвратить несколько исходов.

Риск психических расстройств зависит от возраста. Информация об увеличении риска с возрастом важна для своевременной профилактики в клинической практике и для корректировки информации о риске с учетом текущего возраста пациента (например, при предоставлении процедуры генетического консультирования)<sup>76</sup>. В этом отношении динамические исследования семей высокого риска предоставляют уникальную информацию о проспективно установленных проявлениях в течение длительных периодов увеличения риска, которая дополняет клинические исследования высокого риска, сосредоточенные на людях в возрасте, близком к типичному началу тяжелых психических расстройств. Наш метаанализ совокупной заболеваемости показывает быстрое накопление случаев возникновения расстройств в подростковом возрасте и в период с 24 до 30 лет, что согласуется с недавним метаанализом, который показал, что пиковый возраст начала любого психического расстройства во всем мире составляет 14,5 года<sup>77</sup>. К 28 годам чуть менее одного из десяти детей родителей с психическими расстройствами, каждый третий ребенок родителей с биполярным расстройством и каждый второй ребенок родителей с депрессивными расстройствами сами обретут то же расстройство.

Эти совокупные значения заболеваемости превышают значения абсолютного риска на протяжении всей жизни, полученные на основе исследований семей высокого риска и регистровых исследований. Учитывая известные различия в распространенности между проспективным и ретроспективным выявлением психических расстройств<sup>78</sup>, это несоответствие предполагает, что фактический риск психических расстройств у потомков родителей с диагностированным психическим расстройством может быть даже выше, чем ожидается на основании свежих литературных данных о семейном высоком риске. Относительно низкая частота возникновения психоза у потомков согласуется с существующими данными метаанализа в выборках с клинически высоким риском развития психоза, которая указывает на то, что у подгруппы с высоким генетическим риском и характерным ухудшением психосоциального функционирования, в которую входят родственники первой степени родства, риск перехода в психоз в краткосрочной перспективе ниже, чем у других клинических групп высокого риска<sup>79</sup>.

Данные нашего метаанализа о совокупной заболеваемости содержат полезные сведения для клинической практики. Например, врач общей практики может использовать их для прогнозирования 5-летней вероятности развития биполярного расстройства у 16-летнего подростка, у которого один из родителей страдает таким же заболеванием. Однако решение о передаче такой информации отдельным лицам или семьям должно учитывать их предпочтения и приоритеты, а также доступность мероприятий и инструментов, которые могут снизить риск. Прежде чем предоставлять новую информацию, врач должен изучить существующие представления о риске у пациентов, указать значения абсолютного, а не относительного риска, разъяснить предоставленные числовые значения, проверить понимание и эмо-

циональное воздействие, чтобы добиться лучшего результата (например, соответствующее профилактическое вмешательство для снижения риска развития заболевания) и избежать потенциального вреда, который он может нанести, сообщив эту информацию (например, усиление стигмы или фатализма в отношении психических расстройств)<sup>7,80-84</sup>.

Несмотря на то что настоящее исследование основано на большом объеме литературы, оно имеет некоторые недостатки. Во-первых, существуют значительные различия в значениях, полученных в ходе исследований семей высокого риска и регистрационных исследований. Поскольку эти два дизайна исследований основываются на различных источниках выборки и предвзятости информации, возможно, нецелесообразно превозносить один набор результатов над другим. Соответственно, мы придали одинаковый вес исследованиям семей высокого риска и регистровым исследованиям в нашем первичном анализе и уточнили оценки в анализах чувствительности для обоих типов исследований. Для некоторых психических расстройств регистровые исследования приводят информацию об абсолютных рисках в 5–10 раз ниже, чем для тех, которые наблюдались в исследованиях семей высокого риска, которые систематически оценивают участников с помощью диагностических интервью. Эта разница, вероятно, связана с тем, что в регистровых исследованиях диагноз зависит от того, был ли факт обращения за лечением или его не было. Проспективные исследования показывают, что у детей родителей с психическими, биполярными и депрессивными расстройствами значительно повышена статистика выявляемости психических расстройств, которые можно обнаружить при повторном активном обследовании, даже если некоторые из них не обращаются за лечением. Клиническое и социальное значение таких недолеченных расстройств еще предстоит установить.

Во-вторых, хотя мы говорили об абсолютном риске развития психического расстройства на протяжении всей жизни, этот показатель отражает риск, измеренный в момент оценивания. Последний может широко варьировать между кросс-секционными и проспективными исследованиями. Тем не менее, мы провели метааналитическую оценку методом Каплана – Майера, которая отражает детальную совокупную заболеваемость психическими расстройствами в зависимости от возраста потомков.

В-третьих, географическое распределение имеющихся фактических данных было неравномерным: из 211 исследований, отвечающих критериям включения, только три были проведены в странах с низким или средним уровнем дохода. Необходима интенсивная работа для установления глобальной инвариантности или гетерогенности семейного риска. В-четвертых, данные по различным психическим расстройствам распределены неравномерно, а некоторые сравнения были недостаточно обоснованы (т. е. доступно менее трех независимых исследований). Хотя немалые усилия были направлены на изучение семейного риска развития психических расстройств и аффективных расстройств (биполярных, депрессивных), меньше данных доступно в отношении тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, а большинство других психических расстройств остаются вовсе неизученными. В-пятых, мы не собрали достаточно соответствующих данных для изучения последствий наличия у обоих родителей психических расстройств<sup>85</sup>. Имеются данные о имеющейся у людей с психическими расстройствами тенденции к ассортативности в выборе партнера (т. е. тенденции к предпочтению партнеров, также имеющих психические расстройства)<sup>86</sup>. Это дает возможность предположить, что кумуляция риска от двух родителей с психическими расстройствами является обычным явлением. Соответственно, оправданны целена-

правленные усилия для проспективного исследования потомков двух родителей с психическими расстройствами.

Хотя нынешнее исследование в первую очередь предоставляет информацию для клинической практики, особенно в области профилактики и генетического консультирования, оно также открывает путь для будущих исследований в этой области. В дальнейшем исследования могут быть сосредоточены на заполнении пробелов в существующих данных, особенно касающихся семейного риска пограничного расстройства личности, СДВГ, деструктивных расстройств, расстройств пищевого поведения и ОКР. Пустые ячейки или ячейки с небольшим количеством чисел в наших таблицах подчеркивают конкретные комбинации родителей – потомков, которым следует уделять приоритетное внимание в будущих исследованиях. Также необходимо определить трансдиагностические риски для потомков, растущих в странах с низким или средним уровнем дохода. Хотя хорошо спланированные проспективные исследования требуют значительных ресурсов, недавний интерес к эпидемиологическим исследованиям со стороны нескольких европейских спонсоров, международных исследовательских сетей и методологические инновации могут способствовать проведению такого типа исследований<sup>87</sup>.

Особенно важным может оказаться обследование смешанных диагностических групп родителей без диагностических исключений. Кроме того, трансдиагностически следует изучить потенциальные специфичные для пола модели передачи психических расстройств из поколения в поколение, о которых сообщалось при тревожных расстройствах, психозах и СДВГ<sup>88-91</sup>. Дальнейшим приоритетом для исследований является более качественная характеристика различий между исследованиями семей высокого риска и регистровыми исследованиями. Этому способствовало бы подтверждение регистровых диагнозов, которое распространялось бы на «контрольные» расстройства, выявленные в нерегистровых исследованиях; таким образом можно проводить исследования множественных коморбидных психических расстройств<sup>37</sup>. Будущие исследования могут использовать преимущества исследований семей высокого риска, информация из которых вложена в регистры, чтобы определить источники информации в национальных регистрах и регистрах поставщиков медицинских услуг<sup>50</sup>. Лишь немногим исследованиям удалось объединить преимущества различных дизайнов исследований за счет использования национального регистра в качестве основы для всестороннего набора участников в проспективное исследование семей высокого риска<sup>50,92</sup>. Эти особенно хорошо подготовленные исследования позволяют составить карту источников отбора и предвзятости информации, чтобы улучшить интерпретацию более разнообразной литературы<sup>93</sup>.

В заключение: это большое метааналитическое обобщение документирует повышенный риск ряда психических расстройств, включая трансдиагностические риски, у потомков родителей, страдающих психотическими расстройствами, аффективными расстройствами (биполярным и депрессивными), тревожными расстройствами и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, а также СДВГ. Хотя пробелы в фактических данных мотивируют на проведение будущих исследований, нынешние знания убедительно подтверждают целесообразность систематического скрининга потомков родителей, страдающих этими заболеваниями. Крайне необходимо в ближайшее время провести исследования для определения эффективных целенаправленных мер по снижению риска для потомков родителей с перечисленными выше психическими расстройствами и их реализации без усугубления ощущения неизбежности возникновения расстройства или стигматизации.

## БЛАГОДАРНОСТИ

За эту работу внесли равный вклад В. Pavlova, J. Radua, U. Provenzani и S. Najafi. Дополнительная информация об исследовании доступна на сайте <https://www.offspringrisk.org/>.

За каждой процентной оценкой абсолютного риска стоит 95% ДИ. Оценки с низкой степенью достоверности, основанные на менее чем трех исследованиях, выделены курсивом. Пустые ячейки указывают на отсутствие данных. Диагональные (серые) клетки показывают риск развития того же заболевания, которое присутствует у родителя, в течение жизни. Недиагональные клетки демонстрируют риск развития расстройств у потомков, отличных от тех, которые диагностированы у родителя, в течение жизни. В первом столбце показаны риски возникновения психических расстройств у потомков родителей, не страдающих психическими расстройствами, в течение жизни. Там, где были доступны как исследования семей высокого риска, так и регистровые исследования, данные имели одинаковый вес в мета-аналитической оценке. СДВГ – синдром дефицита внимания/гиперактивности, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

## Библиография

1. Lannes A, Bui E, Arnaud C et al. Preventive interventions in offspring of parents with mental illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2021;51:2321-36.
2. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
3. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual Research Review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and metaanalysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:657-73.
4. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77: 755-65.
5. Loechner J, Starman K, Galuschka K et al. Preventing depression in the offspring of parents with depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2018;60:1-14.
6. Havinga PJ, Maciejewski DF, Hartman CA et al. Prevention programmes for children of parents with a mood/anxiety disorder: systematic review of existing programmes and meta-analysis of their efficacy. *Br J Clin Psychol* 2021;60:212-51.
7. Austin JC. Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: a road map. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10.
8. Semaka A, Austin J. Patient perspectives on the process and outcomes of psychiatric genetic counseling: an “empowering encounter”. *J Genet Couns* 2019; 28:856-68.
9. Kendler KS, Abrahamsson L, Ohlsson H et al. An extended Swedish adoption study of anxiety disorder and its cross-generational familial relationship with major depression. *Am J Psychiatry* 2022;179:640-9.
10. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J et al. An extended Swedish national adoption study of bipolar disorder illness and cross-generational familial association with schizophrenia and major depression. *JAMA Psychiatry* 2020; 77:814-22.
11. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021; 20:417-36.
12. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-geneenvironmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
13. Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou YL et al. Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: evidence from genome-wide association studies. *Addict Biol* 2021;26:e12880.
14. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
15. Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B et al. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:707-14.
16. Preisig M, Strippoli MF, Castelao E et al. The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder: a controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *J Affect Disord* 2016;190:26-33.



17. Dean K, Stevens H, Mortensen PB et al. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:822-9.
18. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a metaanalysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
19. Lau P, Hawes DJ, Hunt C et al. Prevalence of psychopathology in bipolar highrisk offspring and siblings: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27:823-37.
20. Stapp EK, Mendelson T, Merikangas KR et al. Parental bipolar disorder, family environment, and offspring psychiatric disorders: a systematic review. *J Affect Disord* 2020;268:69-81.
21. Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:46-60.
22. Micco JA, Henin A, Mick E et al. Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2009;23:1158-64.
23. Uchida M, Driscoll H, DiSalvo M et al. Assessing the magnitude of risk for ADHD in offspring of parents with ADHD: a systematic literature review and meta-analysis. *J Atten Disord* 2021;25:1943-8.
24. Ayano G, Betts K, Maravilla JC et al. The risk of anxiety disorders in children of parents with severe psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;282:472-87.
25. Ayano G, Betts K, Maravilla JC et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of disruptive behavioral disorders in the offspring of parents with severe psychiatric disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 2021;52:77-95.
26. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
27. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17: 133-42.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
29. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. [www.covidence.org](http://www.covidence.org).
30. McLaughlin KA, Gadermann AM, Hwang I et al. Parent psychopathology and offspring mental disorders: results from the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2012;200:290-9.
31. Clark DB, Cornelius J, Wood DS et al. Psychopathology risk transmission in children of parents with substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161: 685-91.
32. Küng AL, Pham E, Cordera P et al. Psychiatric disorders among offspring of patients with bipolar and borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 2019; 75:1810-9.
33. Cannon TD, Mednick SA. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87(Suppl. 370):33-47.
34. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7:344-50.
35. Sandstrom A, MacKenzie L, Pizzo A et al. Observed psychopathology in offspring of parents with major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2020;50:1050-6.
36. Sandstrom A, Sahiti Q, Pavlova B et al. Offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and depression: a review of familial high-risk and molecular genetics studies. *Psychiatr Genet* 2019;29:160-9.
37. Thygesen LC, Ersbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2014;29:551-8.
38. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280-6.
39. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
40. Stein A, Woolley H, Cooper S et al. Eating habits and attitudes among 10- year-old children of mothers with eating disorders: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2006;189:324-9.
41. Gosling CJ, Solanes A, Fusar-Poli P et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. *BMJ Ment Health* 2023;26.
42. Dragioti E, Radau J, Solmi M et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry* 2023;22:86-104.
43. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010;36:1-48.
44. Radau J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2017;86:90-8.
45. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
46. Salazar de Pablo G, Radau J, Pereira J et al. Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: an updated meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:970-8.
47. Eraso-Osorio JJ, Palacio-Ortiz JD, Quintero-Cadavid CP et al. High risk for psychiatric disorders in bipolar offspring. A four years prospective study. *Rev Colomb Psiquiatr* 2021;50:273-84.
48. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2015;172:638-46.
49. Duffy A, Goodday S, Keown-Stoneman C et al. The emergent course of bipolar disorder: observations over two decades from the Canadian High-Risk Offspring Cohort. *Am J Psychiatry* 2019;176:720-9.
50. Ellersgaard D, Plessen KJ, Jepsen JR et al. Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder – The Danish High Risk and Resilience Study – VIA 7, a population-based cohort study. *World Psychiatry* 2018;17:210-9.
51. Lieb R, Isensee B, Höfler M et al. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:365-74.
52. Merikangas KR, Lieb R, Wittchen HU et al. Family and high-risk studies of social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(Suppl.1) 417):28-37.
53. Palacio-Ortiz JD, Peña-Quintero CE, Gómez-Valero MA et al. Lifetime psychiatric disorders: a comparison study between offspring of parents with bipolar disorder type-I versus the offspring of community controls parents. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017;46:129-39.
54. Rudaz D, Vandeleur CL, Gholam M et al. Psychopathological precursors of the onset of mood disorders in offspring of parents with and without mood disorders: results of a 13-year prospective cohort high-risk study. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:404-13.
55. Weissman MM, Wickramaratne P, Gameroff MJ et al. Offspring of depressed parents: 30 years later. *Am J Psychiatry* 2016;173:1024-32.
56. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
57. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;286:112852.
58. Chen MH, Hsu JW, Huang KL et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med* 2019;49:2397-404.
59. Wilde A, Chan HN, Rahman B et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;158:37-47.
60. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res* 2018;264:302-9.
61. Salazar de Pablo G, Cabras A, Pereira J et al. Predicting bipolar disorder I/II in individuals at clinical high-risk: results from a systematic review. *J Affect Disord* 2023;325:778-86.
62. Maciejewski D, Hillegers M, Penninx B. Offspring of parents with mood disorders: time for more transgenerational research, screening and preventive intervention for this high-risk population. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:349-57.
63. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012236.

64. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Rubio-Valera M et al. Effectiveness of psychological and/or educational interventions in the prevention of anxiety: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1021-9.
65. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Solmi M et al. Universal and selective interventions to prevent poor mental health outcomes in young people: systematic review and meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry* 2021;29:196-215.
66. Hu MX, Turner D, Generaal E et al. Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* 2020; 20:1255.
67. Carrion P, Semaka A, Batallones R et al. Reflections of parents of children with 22q11.2 deletion syndrome on the experience of receiving psychiatric genetic counseling: 'Awareness to Act'. *J Genet Couns* 2022;31:140-52.
68. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:1011-20.
69. Foulkes L, Stringaris A. Do no harm: can school mental health interventions cause iatrogenic harm? *BJPsych Bull* 2023; doi: 10.1192/bjb.2023.9.
70. Hetrick SE, Cox GR, Witt KG et al. Cognitive behavioural therapy (CBT), thirdwave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD003380.
71. Cuijpers P, Pineda BS, Quero S et al. Psychological interventions to prevent the onset of depressive disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2021;83:101955.
72. Garber J, Clarke GN, Weersing VR et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2215-24.
73. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR\*D-child report. *JAMA* 2006; 295:1389-98.
74. Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G et al. Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent national health service trust. *Schizophr Bull* 2019;45:562-70.
75. Oliver D, Wong CMJ, Bøg M et al. Transdiagnostic individualized clinicallybased risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk and the prediction of psychosis: external replication in 2,430,333 US patients. *Transl Psychiatry* 2020;10:364.
76. Austin JC, Palmer CG, Rosen-Sheidley B et al. Psychiatric disorders in clinical genetics II: Individualizing recurrence risks. *J Genet Couns* 2008;17:18-29.
77. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022; 27:281-95.
78. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
79. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
80. Corcoran C, Malaspina D, Hercher L. Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being "at risk". *Schizophr Res* 2005;73:173-84.
81. Fusar-Poli P, Manchia M, Koutsouleris N et al. Ethical considerations for precision psychiatry: a roadmap for research and clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;63:17-34.
82. Nery FG, Wilson AR, Schneider MR et al. Medication exposure and predictors of first mood episode in offspring of parents with bipolar disorder: a prospective study. *Braz J Psychiatry* 2020;42:481-8.
83. Post RM, Goldstein BI, Birmaher B et al. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: potential strategies ahead of the data. *J Affect Disord* 2020;272:508-20.
84. Ryan J, Virani A, Austin JC. Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry. *Appl Transl Genom* 2015;5:23-9.
85. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252-7.
86. Greve AN, Uher R, Als TD et al. A nationwide cohort study of nonrandom mating in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2021;47:1342-50.
87. Fusar-Poli P, Bauer M, Borgwardt S et al. European College of Neuropsychopharmacology Network on the Prevention of Mental Disorders and Mental Health Promotion (ECNP PMD-MHP). *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29:1301-11.
88. Aylott A, Zwicker A, MacKenzie LE et al. Like father like daughter: sex-specific parent-of-origin effects in the transmission of liability for psychotic symptoms to offspring. *J Dev Orig Health Dis* 2019;10:100-7.
89. Goldstein JM, Cherkertzian S, Seidman LJ et al. Sex-specific rates of transmission of psychosis in the New England high-risk family study. *Schizophr Res* 2011;128:150-5.
90. Goos LM, Ezzatian P, Schachar R. Parent-of-origin effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2007;149:1-9.
91. Pavlova B, Bagnell A, Cumby J et al. Sex-specific transmission of anxiety disorders from parents to offspring. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2220919.
92. Gregersen M, Søndergaard A, Brandt JM et al. Mental disorders in preadolescent children at familial high-risk of schizophrenia or bipolar disorder – a four-year follow-up study: the Danish High Risk and Resilience Study, VIA 11. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:1046-56.
93. Krantz MF, Hjorthøj C, Ellersgaard D et al. Examining selection bias in a population-based cohort study of 522 children with familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder, and controls: the Danish High Risk and Resilience Study VIA 7. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:113-40.

DOI:10.1002/wps.21147

# Психосоциальные вмешательства низкой интенсивности, осуществляемые Всемирной организацией здравоохранения: систематический обзор и метаанализ эффективности программ «Управление Проблемами Плюс» и «Шаг за Шагом»

Sarah K. Schäfer<sup>1,2</sup>, Lea M. Thomas<sup>1</sup>, Saskia Lindner<sup>3</sup>, Klaus Lieb<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Leibniz Institute for Resilience Research, Mainz, Germany; <sup>2</sup>Clinical Psychology, Psychotherapy and Psychodiagnostics, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Germany; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Johannes Gutenberg University, Mainz, German

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Schäfer SK, Thomas LM, Lindner S, Lieb K. World Health Organization's low-intensity psychosocial interventions: a systematic review and meta-analysis of the effects of Problem Management Plus and Step-by-Step. *World Psychiatry*. 2023;22(3):449-462. doi:10.1002/wps.21129

*Резюме.* В последнее время общество столкнулось с чрезвычайными гуманитарными и медицинскими ситуациями, в результате которых большое количество людей испытывают серьезный дистресс и подвергаются риску развития психических расстройств, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Всемирная организация здравоохранения выпустила серию масштабируемых психосоциальных программ для людей, страдающих от стресса в сообществах, подверженных неблагоприятному воздействию. Заметное место среди них занимает трансдиагностическая психосоциальная программа низкой интенсивности «Управление проблемами плюс» (Problem Management Plus (УП+)) и ее цифровая адаптация «Шаг за Шагом» (Step-by-Step), (ШЗШ). Данный систематический обзор является первым, в котором обобщены имеющиеся данные об эффективности УП+ и ШЗШ. В период до 8 марта 2023 года в пяти базах данных был проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований, изучавших влияние УП+ или ШЗШ на показатели дистресса (т. е. общий дистресс; тревога, депрессия или симптомы ПТСР, функциональные нарушения, другие проблемы, определяемые пациентами самостоятельно) и положительное воздействие в отношении психического здоровья (т. е. общее самочувствие, качество жизни, социальная поддержка/отношения). Мы провели многоуровневый метаанализ случайных эффектов, используя показатель стандартизированной разницы средних (standardized mean differences, SMD) сразу после проведенного вмешательства и в ходе краткосрочного наблюдения в дальнейшем. Наш поиск выявил 23 подходящих исследования, в которых приняли участие 5298 человек. Мы обнаружили благоприятное влияние (от небольшого до умеренно выраженного) на показатель дистресса (SMD=-0,45, 95% ДИ: -0,56 – -0,34) и небольшое влияние на положительные результаты в отношении психического здоровья (SMD=0,31, 95% ДИ: 0,14-0,47), оба параметра оставались значимыми при последующей оценке и были устойчивы при анализе чувствительности. Тем не менее, наш анализ указал на существенную гетерогенность между исследованиями, которая была лишь частично объяснима модерирующими факторами, а достоверность доказательств была очень низкой по всем результатам. Эти результаты доказывают эффективность программ УП+ и ШЗШ в снижении показателей дистресса и поддержании психического здоровья среди групп населения, подвергающихся неблагоприятным воздействиям. Тем не менее, необходима более крупная доказательная база высокого качества, а также исследования индивидуальных факторов, влияющих на эффективность этих программ, оценка пригодности данных программ для включения в алгоритмы поэтапной помощи населению, а также оценка их экономической эффективности.

**Ключевые слова:** психосоциальные вмешательства, психологический дистресс, поддержка психического здоровья, Управление Проблемами Плюс, Шаг за Шагом, гуманитарные чрезвычайные ситуации, симптомы депрессии, симптомы тревоги, посттравматическое стрессовое расстройство.

В последние годы почти все страны столкнулись с ростом числа кризисов (например, гуманитарных и медицинских чрезвычайных ситуаций), что особенно сильно ударило по странам с низким и средним уровнем доходов. Это привело к тому, что большое количество людей испытывают серьезный дистресс и подвергаются риску развития психических расстройств, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)<sup>1-3</sup>. Таким образом, развитие и оценка эффективности вмешательств, направленных на предотвращение и лечение психических расстройств, а также способствующих поддержке психического здоровья людей, подвергающихся неблагоприятным воздействиям, признаны приоритетом глобальных исследований в области здравоохранения<sup>4</sup>.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала серию масштабируемых психосоциальных программ для лиц, страдающих от дистресса вследствие воздействия неблагоприятной ситуации, фокусом для которых является оказание помощи в странах с низким и средним уровнем дохода<sup>5</sup>. В 2015 году «Управление проблемами плюс» (УП+) было предложено как трансдиагностическое вмешательство низкой интенсивности для страдающих от психологического

дистресса и влияния индивидуальных бытовых проблем<sup>6</sup>. Являясь трансдиагностическим по своей природе, УП+ воздействует на базовые факторы, лежащие в основе психических расстройств (например, неспособность справиться со стрессом, недостаточное задействование социальных ресурсов)<sup>7</sup> и продвигает общие стратегии, актуальные для профилактики и лечения этих нарушений (например, управление проблемами, поведенческая активация, обращение к социальной поддержке)<sup>6,8</sup>. Программа, состоящая из пяти сессий продолжительностью около 90 минут каждая, может проводиться обученным помощником, не являющимся специалистом в области охраны психического здоровья, как в индивидуальном, так и в групповом формате.

Программа «Шаг за Шагом» (ШЗШ) изначально разрабатывалась как версия УП+ для самопомощи<sup>9</sup> в формате онлайн. Однако, поскольку собственно компонент управления проблемами в УП+ не был успешно адаптирован для онлайн-версии, ШЗШ фокусируется на поведенческой активации как на основной стратегии нивелирования депрессивных симптомов. Таким образом, ШЗШ не является трансдиагностической программой, в отличие от УП+. Поведенческая активация, как бы то ни было, дополняется и другими



стратегиями, также присутствующими в УП+ (управление стрессом и обращение к социальной поддержке), которые эффективно уменьшают депрессивные симптомы. В течение пяти онлайн-сессий в качестве интервенции используется нарратив о создаваемом самим участником персонаже, который обратился к медицинскому специалисту за помощью в связи с депрессией. Каждая сессия длится 20–30 минут и проводится под руководством прошедшего специальное обучение помощника, не являющегося специалистом в сфере медицины, который помогает в работе с материалами для самопомощи в онлайн-формате.

С тех пор как ВОЗ выпустила эти программы<sup>6,9</sup>, было проведено множество исследований, направленных на изучение их эффективности в условиях воздействия высокоинтенсивных и длительно персистирующих стрессовых факторов (например, вынужденное переселение<sup>10</sup>, вооруженные конфликты и войны<sup>11</sup>, стихийные бедствия<sup>12</sup>, стрессовые ситуации, связанные со здоровьем и здравоохранением, например, пандемия COVID-19<sup>13</sup>). Проект STRENGTHS, представляющий собой международную исследовательскую сеть, финансируемый Европейским союзом, занимался вопросами расширения масштабов программ УП+ и изучением их эффективности в отношении беженцев<sup>14</sup>.

На сегодняшний день существует только один метаанализ данных по отдельным участникам программы УП+<sup>15</sup>, в котором изучалось влияние интервенций на симптомы ПТСР, в результате чего было установлено, что УП+ снижает частоту возникновения феномена повторного переживания и избегания, в то время как в отношении состояния гипервозбуждения эффект был меньше. Тем не менее, этот метаанализ включал только три исследования и был посвящен исключительно симптомам ПТСР. Систематический обзор эффектов УП+ и ШЗШ, обобщающий всю совокупность данных и потенциально модифицирующих факторов, до сих пор отсутствовал. Целью настоящего исследования было восполнить этот пробел.

## МЕТОДЫ

Данный систематический обзор соответствует Кокрейновским стандартам (Cochrane Collaboration)<sup>16</sup>, а его результаты представлены в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>17</sup>. Обзор был предварительно зарегистрирован (ID: CRD42022367698), и протокол был размещен в OpenScienceFramework (№ 10.17605/OSF.IO/4Q53C).

## Стратегия поиска и извлечения данных

Поскольку программа УП+ была представлена в 2015 г., поиск публикаций проводился во временном отрезке с 1 января 2014 г. по 8 марта 2023 г. и осуществлялся в базах данных Американской психологической ассоциации (APA) PsycNET (включая PsycInfo, PsycArticles, PsycExtra), Кокрейновском центральном регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), Embase, Scopus и Web of Science.

Поисковые запросы включали два кластера: те, которые связаны с УП+ и ШЗШ в качестве интересующих нас вмешательств, и те, которые связаны с дизайном исследования. При необходимости мы использовали высокочувствительные поисковые фильтры Кокрейновского центра для выявления рандомизированных контролируемых исследований<sup>18</sup>, равно как термины MeSH и Emtree (см. дополнительную информацию). Кроме того, мы проверили списки литературы и ссылки включенных в наш обзор исследований с помощью отслеживания цитирования в Google Scholar, а также на сайте проекта STRENGTHS<sup>19</sup>.

Включенные исследования были представлены (кластерными) рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ), в которых изучались эффекты УП+ или ШЗШ в группах населения всех возрастов, подверженных стрессу. Исследования включались в наш обзор, если УП+ или ШЗШ проводились в соответствии с первоначальным планом<sup>6,9</sup> или с введением дополнительных компонентов (например, направленных на проблему злоупотребления алкоголем<sup>20</sup> или помощь в проживании эмоций<sup>21</sup>), но не учитывались те из них, в которых УП+/ШЗШ использовались в качестве второго этапа интервенции. Включались исследования с любыми контрольными интервенциями, в том числе со списком ожидания, обычной (усиленной) помощью, активными контролем.

В исследованиях, включенных в анализ, оценивался по крайней мере один из следующих параметров: уровень дистресса (т. е. общий дистресс, тревога, симптомы депрессии или ПТСР, функциональные расстройства, выявленные самостоятельно проблемы); положительное влияние на психическое здоровье (т. е. общее самочувствие, качество жизни, социальная поддержка/отношения), соматические симптомы; семейный дистресс/функционирование (например, проявления дистресса у ребенка), а также расходы на медицинское обслуживание/пользование.

После исключения дублирующих источников в программе Zotero, названия, аннотации и полные тексты оценивались двумя независимыми рецензентами в программе Rayyan<sup>22</sup>. Межочечная надежность была практически идеальной на уровне заголовков/абстрактов (каппа = 0,97) и значительной на уровне полных текстов (каппа = 0,78). На обоих этапах скрининга разногласия разрешались путем обсуждения или обращения к третьему рецензенту.

Для данного обзора мы разработали особый лист извлечения данных. Все описательные данные первичных исследований, отвечающих требованиям, извлекались одним рецензентом и проверялись вторым. Любые разногласия разрешались путем обсуждения или консультации с третьим рецензентом.

## Оценка качества

Два члена группы независимо друг от друга оценивали риск смещения в первичных исследованиях, используя Кокрейновский инструмент риска погрешности для рандомизированных контролируемых исследований (RoB 2)<sup>23</sup>, который оценивает возможные погрешности в следующих областях: процесс рандомизации; отклонения от запланированной программы; отсутствие данных о результатах; оценка результатов; отбор представленных результатов. Для кластерных РКИ мы дополнительно оценивали риск погрешности, связанный с выявлением/набором участников. Риск погрешности оценивался на уровне отдельного результата и исследования в целом. Оценки могли быть «низкими», «высокими» или «выражать некоторую обеспокоенность».

Потенциальное публикационное смещение оценивалось статистически с помощью аппроксимации результатов тестов ранговой корреляции<sup>24</sup> и визуальной оценки воронкообразных графиков с усиленным контролем. Тесты ранговой корреляции доступны для многоуровневых моделей за счет включения ошибки выборки в качестве переменной<sup>25</sup>. Если ошибка выборки существенно влияет на результат, это может быть интерпретировано как доказательство публикационного смещения.

## Синтез данных

Соответствующие требованиям исследования были обобщены в описательной форме и в виде таблицы. Парный

метаанализ проводился для первичных исходов, если имелось более двух оценок эффективности по каждому типу исхода (например, симптомы ПТСР) и оценки были достаточно однородными. Для других результатов мы приводили краткое качественное описание. В тех случаях, когда данные, необходимые для расчета величины эффекта, отсутствовали или нуждались в уточнении, с авторами исходных исследований связывались по электронной почте (см. дополнительную информацию).

Метаанализ проводился с помощью R версии 4.2.3<sup>26</sup> с использованием пакетов *metafor*<sup>27</sup> и *clubSandwich*<sup>28</sup>. Во всех анализах использовались модели рандомизации и оценки максимального правдоподобия методом обратной дисперсии. Стандартизированная разница средних (*standardized mean differences* – SMD, g Хеджеса) после вмешательства и при последующем наблюдении использовалась для оценки эффективности, а их 95% доверительные интервалы (ДИ) – в качестве показателей значимости. SMD рассчитывались на основе среднего значения и стандартного отклонения, при этом положительные значения SMD указывали на неблагоприятный эффект вмешательства для показателей дистресса и благоприятный эффект вмешательства для психического состояния. Для учета неопределенности результатов метаанализа мы рассчитали 95%-ные интервалы предсказания (*prediction interval*, PI) для оценки диапазона, в который попадут 95% будущих наблюдений<sup>29</sup>. В кластерных РКИ величина эффекта корректировалась с учетом эффекта кластеризации<sup>16</sup> (см. дополнительную информацию).

Мы рассчитали отдельные модели для показателей дистресса и в отношении улучшения психического состояния, а также для оценок после произведенного вмешательства и в ходе дальнейшего наблюдения. В качестве эксперимента мы изучили стабильность эффектов вмешательства между контрольными точками сразу после произведенного вмешательства и при последующей оценке с помощью двусторонних внутриклассовых корреляций со случайными эффектами (*two-way-random-effects intra-class correlations* – ICC). Мы использовали мультивариантные многоуровневые модели, в которых оценка эффекта производилась в рамках исследований (внешний фактор) и на основании типов исходов (внутренний фактор)<sup>30</sup>. Для учета зависящих друг от друга оценок эффектов использовались кластерный анализ и ДИ.

Поскольку информация о корреляциях между исходами внутри исследований была ограничена, ковариации менялись на основе коэффициента корреляции  $\rho=0,60$ , при этом для анализа чувствительности использовались другие методы оценки корреляции<sup>31</sup>. Для каждой модели мы проверяли, улучшает ли использование неструктурированной дисперсионно-ковариационной матрицы соответствие модели. Поскольку ни для одной модели этого не было, предполагались симметричные матрицы. Кроме того, спецификация многоуровневых моделей проверялась путем расчета профилей логарифмического правдоподобия, которые должны иметь единичные пики. В случае обнаружения признаков перепараметризации проводился стандартный однопараметрический метаанализ. Поскольку влияние УП+ и ШЗШ на депрессивные симптомы представляло особый интерес, то для наглядности оно было рассмотрено в дополнительных монопараметрических моделях.

Статистическая неоднородность оценивалась с помощью Q-критерия Кохрена<sup>32</sup>, где значимый Q указывает на наличие гетерогенности. Для количественной оценки степени гетерогенности анализа мы использовали I<sup>2</sup> статистику (диапазон: 0–100%) для одного исхода, при этом значения 50% и выше указывают на существенную неоднородность<sup>16</sup>.

В связи с существенной неоднородностью первичного анализа параметрический анализ был проведен по показа-

телям дистресса и позитивным результатам в области психического здоровья (на момент оценки после вмешательства). Для категориальных переменных (например, тип вмешательства) мы использовали анализ подгрупп, а для постоянных переменных (например, возраст) – метарегрессию, при этом значимый QM-критерий указывал на наличие эффекта модерации. Во всех анализах использовалась кластерная оценка качества. Во-первых, мы изучили, различаются ли эффективность вмешательства между УП+, проводимой в индивидуальных условиях, УП+ в групповых условиях и ШЗШ. Поскольку мы не нашли доказательств такого различия, для всех исследований был проведен дополнительный анализ переменных. Мы рассмотрели в качестве переменных социально-демографические характеристики выборки (возраст, гендерное распределение в выборке), тип стрессора (т. е. гендерное насилие в сравнении со стрессорами, связанными со здоровьем, гуманитарные катастрофы по сравнению с войной или вооруженным конфликтом), уровень стресса (т. е. индивидуальный или коллективный), продолжительность вмешательства (в неделях и минутах), исходные условия вмешательства (страны с низким и средним уровнем дохода в сравнении со странами с высоким уровнем дохода), и уровень профессионализма сотрудника, проводящего вмешательство (специалист или непрофессиональный помощник).

Анализ чувствительности был проведен для корреляций между исходами ( $\rho=0,40$ ,  $\rho=0,80$ ), риском смещения, включения исключений и контекста оценки (т. е. проект STRENGTHS по сравнению с другими исследованиями).

Достоверность доказательств по конкретным видам исходов (например, депрессивных симптомов) при оценке после проведенного вмешательства и в ходе последующего наблюдения оценивалась дважды с использованием системы *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE)<sup>33</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты поиска и характеристики исследований

В результате поиска первичных исследований в электронных базах данных было найдено 2902 публикации, отвечающие требованиям, из которых было удалено 805 дубликатов. Из 2097 записей, прошедших скрининг на уровне названия/абстракта, 97 были оценены на уровне полного текста. Пять дополнительных единиц, отвечающих требованиям, были выявлены в результате поиска на веб-сайтах отслеживания цитирований, в том числе и в Google Scholar. В совокупности это позволило получить 23 первичных исследования (из 55 отчетов), отвечающих требованиям, для дальнейшей работы (Рисунок 1).

В Таблице 1 представлены характеристики 23 исследований, охватывающих в общей сложности 5298 участников (диапазон размеров выборки: от 8 до 680), включенных в наш обзор<sup>10-13,34-53</sup>. Эти исследования проводились в Пакистане (4 исследования); Ливане, Кении (по 3 исследования); Иордании, Нидерландах, Непале (по 2 исследования); Австралии, Австрии, Китае, Колумбии, Швейцарии, Турции и Великобритании (по 1 исследованию). 17 исследований (73,9%) были проведены в странах с низким и средним уровнем доходов. 15 исследований включали отсроченную оценку результатов в период от 3 до 6 месяцев после; более длительный интервал наблюдения – 12 месяцев – был представлен только в одном исследовании<sup>37</sup>. Шесть исследований (26,1%) были проведены в рамках проекта STRENGTHS и изучали влияние УП+ в популяциях беженцев<sup>10,34,35,37,38,42,52</sup>.

Средний возраст участников составил 34,9±8,33 года (диапазон: 21,3–63,2), и 73% участников были женщинами

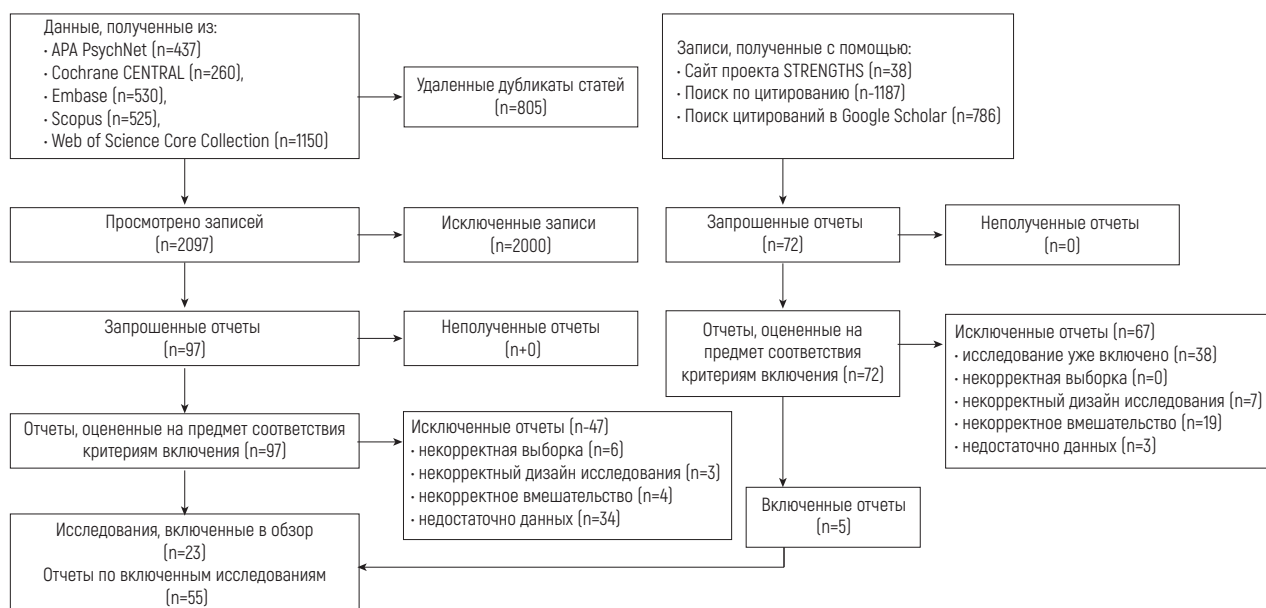


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA. APA – American Psychological Association.

(диапазон: 33–100%). Большая часть представленных групп населения относились к пережившим войну или вооруженные конфликты (11 исследований), затем следовали гуманитарные кризисы (7 исследований), стрессовые факторы, связанные со здоровьем (3 исследования, в том числе одно исследование, посвященное COVID-19), и межличностное насилие на гендерной основе (2 исследования). 13 исследований (56,5%) были посвящены изучению УП+ в индивидуальных условиях, 7 (30,4%) – групповой версии УП+, и 3 (13,0%) изучали программу ШЗШ. Продолжительность программы вмешательства варьировала от 5 до 26 недель (в среднем  $6,4 \pm 4,5$ ) и от 100 до 750 мин. (в среднем:  $501 \pm 156$ ), при этом ШЗШ была короче, чем групповая программа УП+ (около 100 мин.). В 22 исследованиях (95,7%) в качестве контрольных условий применялась обычная (усиленная), а в одном – список ожидания.

### Оценка качества

Только одно исследование<sup>12</sup> имело общую низкую оценку риска погрешности, в то время как тот же риск был высоким для остальных 22 исследований (95,6%). Основные недостатки (некоторые опасения или высокий риск) были выявлены в отношении результатов (после вмешательства: 95,6%; в ходе дальнейшего наблюдения: 100%), отбора представленных результатов (после вмешательства: 43,4%; в ходе дальнейшего наблюдения: 32,5%), отклонения от плана программы вмешательства (после вмешательства: 35,2%; в ходе дальнейшего наблюдения: 32,5%), а также отсутствие данных о результатах (после вмешательства: 30,8%; в последующем наблюдении: 24,1%). В большинстве кластерных РКИ, выявление/набор участников были достаточно полно описаны (см. также дополнительную информацию).

Мета регрессионные модели не выявили достоверную ассоциацию стандартных ошибок и оценок эффекта после вмешательства для показателей дистресса ( $QM=1,81$ ,  $p=0,178$ ) и позитивных результатов в отношении психического здоровья ( $QM=3,23$ ,  $p=0,110$ ). При последующих оценках регрессионные модели свидетельствовали о наличии погрешности публикации в анализе показателей дистресса ( $QM=4,61$ ,  $p=0,032$ ), но не для положительных результатов в отношении психического здоровья ( $p \geq 0,657$ ). Как бы то ни было, визуальный осмотр воронкообразных графиков с усиленным контуром для данных по дистрессу

и влиянию на психическое здоровье наглядно продемонстрировал, что в большинстве случаев полученные данные попадали в область пограничных значений (см. дополнительную информацию). Таким образом, данный анализ потенциально подвержен публикационному смещению.

### Основной анализ

#### Подготовка данных

Предварительный анализ показал, что в двух исследованиях были получены значительно более высокие оценки эффекта для положительных результатов воздействия на психическое здоровье ( $SMD \geq 2,00$ )<sup>49,53</sup>. Так как эти находки приводили к значительным погрешностям результатов нашей работы, соответствующие данные были исключены из дальнейшего количественного анализа.

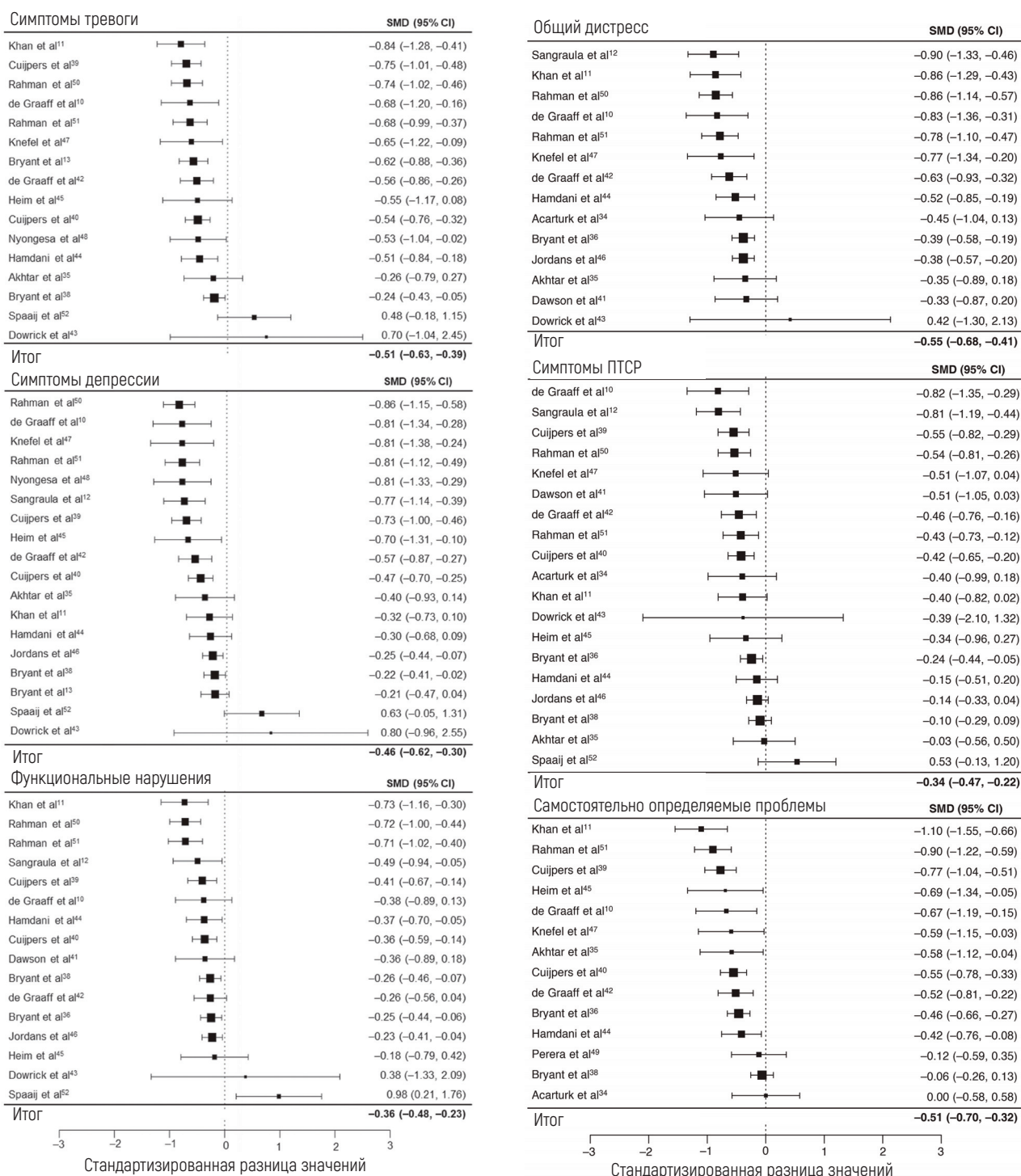
#### Результаты, полученные сразу после окончания программы

В наш анализ были включены 22 исследования, изучавших влияние на дистресс (Таблица 2, Рисунок 2). По всем показателям были обнаружены доказательства небольшого или умеренного благоприятного эффекта УП+/ШЗШ по сравнению с стандартными условиями ( $SMD=-0,45$ ; 95% ДИ: от  $-0,56$  до  $-0,34$ ), с существенной корреляцией результатов внутри исследований ( $\rho=0,74$ ). Различия между исходами были весьма незначительными, но обращала на себя внимание гетерогенность в оценках эффекта ( $QM=18,90$ ,  $p < 0,001$ ).

Для всех типов исходов были получены данные, свидетельствующие о небольшом или умеренном благоприятном эффекте:  $SMD=-0,51$  (95% ДИ:  $-0,63$  –  $-0,39$ ) для симптомов тревоги;  $SMD=-0,46$  (95% ДИ:  $-0,62$  –  $-0,30$ ) для симптомов депрессии;  $SMD=-0,36$  (95% ДИ:  $-0,48$  –  $-0,23$ ) для функциональных нарушений;  $SMD=-0,55$  (95% ДИ:  $-0,68$  –  $-0,41$ ) для общего дистресса;  $SMD=-0,34$  (95% ДИ:  $-0,47$  –  $-0,22$ ) для симптомов ПТСР; и  $SMD=-0,51$  (95% ДИ:  $-0,70$  –  $-0,32$ ) для самостоятельно выявленных проблем.

Только интервал предсказания (PI) для функциональных нарушений и симптомов ПТСР включал ноль. После учета межрезультатных различий сохранялись доказательства остаточной гетерогенности ( $Q=155,08$ ,  $p < 0,001$ ), которая





**Рисунок 2.** Диаграмма «Forest plot» метаанализа индикаторов дистресса при оценке эффективности проведенной программы. Отрицательные значения указывают на благоприятный эффект УП+/ШЗШ против обычной помощи. ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство.

была существенной для всех типов исходов ( $58,2 \leq I^2 \leq 62,6$ ). Благоприятное влияние на депрессивные симптомы было более значимым для ШЗШ ( $SMD = -0,60$ ; 95% ДИ: от  $-0,81$  до  $-0,39$ ), чем для (группы) УП+ ( $SMD = -0,46$ ; 95% ДИ: от  $-0,64$  до  $-0,29$ ).

В наш анализ были включены 10 исследований, посвященных положительному влиянию на показатели психического здоровья (Таблица 2, Рисунок 3). В них были получены данные о небольшом благоприятном эффекте УП+/ШЗШ по сравнению с обычной помощью ( $SMD = 0,31$ ; 95% ДИ:  $0,14 - 0,47$ ), с умеренной гетерогенностью ( $Q = 18,08$ ,  $p = 0,080$ ) и отсутствием значимых различий меж-

ду результатами ( $QM = 2,04$ ,  $p = 0,191$ ). В отношении общего самочувствия и качества жизни были получены данные, свидетельствующие о небольшом или умеренном благоприятном эффекте УП+/ШЗШ по сравнению с стандартными условиями ( $SMD = 0,37$ ; 95% ДИ:  $0,15 - 0,59$ ). Оценки эффекта для социальной поддержки/отношений были положительными, но незначительными ( $SMD = 0,26$ ; 95% ДИ:  $0,12 - 0,40$ ). Гетерогенность на уровне отдельных результатов была умеренной ( $I^2 \leq 41,2$ ), и в целом незначительной ( $Q = 15,77$ ,  $p = 0,106$ ).

По результатам оценки GRADE степень достоверности доказательств была очень низкой для всех типов исходов

Таблица 1. Характеристика включенных исследований									
Исследование	Страна	Стрессовый фактор	Выборка	Количество	Программа	Специалист	Контрольная группа	Исходы	
Acarturk et al. <sup>34</sup>	Турция	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 66,7% в ГВ, 68,2% в ГК)	ГВ: 24, КГ: 22	Групповое УП+ (+УОП)	Непрофессионал	УОП	Общий дистресс, ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Akhtar et al. <sup>35</sup>	Иордания	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 68,7% в ГВ, 72,4% в ГК)	ГВ: 35, КГ: 29	Групповое УП+	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	УОП	Тревога, депрессия, общий дистресс, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Bryant et al. <sup>36</sup>	Кения	Гендерное насилие	Женщины, пережившие насилие	ГВ: 209, КГ: 212	УП+	Непрофессионал	УОП	Функциональные нарушения, общий дистресс, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Bryant et al. <sup>37,38</sup>	Австралия	Пандемия COVID-19	Жители Австралии (женщины 84,2% в ГВ, 83,3% в ГК)	ГВ: 120, КГ: 120	УП+ (адаптированная для контекста пандемии)	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	УОП	Тревога, депрессия	
Bryant et al. <sup>37,38</sup>	Иордания	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 71,1% в ГВ, 75,2% в ГК)	ГВ: 204, КГ: 206	Групповое УП+	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Cuijpers et al. <sup>39</sup>	Ливан	Гуманитарный кризис (смешанные факторы)	Жители Ливана (женщины 72,5% в ГВ, 67,3% в ГК)	ГВ: 331, КГ: 349	ШЗШ	Минимально обученный онлайн-помощник	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы, общее самочувствие	
Cuijpers et al. <sup>40</sup>	Ливан	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 61,7% в ГВ, 55,2% в ГК)	ГВ: 283, КГ: 286	ШЗШ	Минимально обученный онлайн-помощник	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы, общее самочувствие	
Dawson et al. <sup>41</sup>	Кения	Неблагополучие городской среды, гендерное насилие	Женщины, проживающие в Кении	ГВ: 35, КГ: 35	УП+	Непрофессионал	УОП	Функциональные нарушения, общий дистресс, симптомы ПТСР	
De Graaff et al. <sup>10</sup>	Нидерланды	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 60,0% в ГВ, 60,0% в ГК)	ГВ: 30, КГ: 30	УП+ (+ОП)	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
De Graaff et al. <sup>42</sup>	Нидерланды	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 29,1% в ГВ, 47,6% в ГК)	ГВ: 103, КГ: 103	УП+	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Dowrick et al. <sup>43</sup>	Великобритания	Гуманитарный кризис (смешанные факторы)	Беженцы, люди в поисках убежища (женщины 100% в ГВ, 50,0% в ГК)	ГВ: 4, КГ: 4	УП+	Непрофессионал	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы, общее самочувствие	
Hamdani et al. <sup>44</sup>	Пакистан	Гуманитарный кризис (смешанные факторы)	Проживающие в Пакистане (женщины 64,6% в ГВ, 68,8% в ГК)	ГВ: 96, КГ: 96	УП+	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, недостаточная социальная поддержка, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	
Heim et al. <sup>45</sup>	Ливан	Гуманитарный кризис (смешанные факторы)	Сирийские беженцы, люди, живущие в Ливане (женщины 67,2% в ГВ, 67,6% в ГК)	ГВ: 67, КГ: 71	ШЗШ	Минимально обученный онлайн-помощник	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы	

Исследование	Страна	Стрессовый фактор	Выборка	Количество	Программа	Специалист	Контрольная группа	Исходы
Jordans et al. <sup>46</sup>	Непал	Гуманитарный кризис (смешанные факторы)	Проживающие в Непале (женщины 82,3% в ГВ, 82,0% в ГК)	ГВ: 306, КГ: 305	Групповая УП+	Непрофессионал	УОП	Депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, недостаточная социальная поддержка, симптомы ПТСР
Khan et al. <sup>11</sup>	Пакистан	Вооруженные конфликты	Женщины, живущие в Пакистане	ГВ: 59, КГ: 60	Групповая УП+	Непрофессионал	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы
Knefel et al. <sup>47</sup>	Австрия	Гуманитарный кризис (смешанные факторы) в Афганистане	Афганские беженцы/люди в поисках убежища (женщины 38,5% в ГВ, 60% в ГК)	ГВ: 49, КГ: 39	УП+ (адаптированная)	Профессионал или со сходным образовательным бэкграундом	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, симптомы ПТСР, качество жизни, социальные отношения, самостоятельно определяемые проблемы
Nyongesa et al. <sup>48</sup>	Кения	ВИЧ	Молодые люди, живущие в Кении (женщины 62,9% в ГВ, 68,6% в ГК)	ГВ: 35, КГ: 35	УП+ (адаптированная)	Непрофессионал	УОП	Тревога, депрессия, недостаточная социальная поддержка, качество жизни
Perera et al. <sup>49</sup>	Колумбия	Гуманитарный кризис (смешанные факторы) в Венесуэле	Венесуэльские беженцы, мигранты (женщины 48,7% в ГВ, 21,2% в ГК)	ГВ: 40, КГ: 39	УП+	Непрофессионал	Waitlist	Самостоятельно определяемые проблемы, качество жизни, социальные отношения, общее самочувствие
Rahman et al. <sup>50</sup>	Пакистан	Вооруженные конфликты	Проживающие в Пакистане (женщины 75,0% в ГВ, 82,8% в ГК)	ГВ: 172, КГ: 174	УП+	Непрофессионал	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, недостаточная социальная поддержка, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы
Rahman et al. <sup>51</sup>	Пакистан	Вооруженные конфликты	Женщины, живущие в Пакистане	ГВ: 306, КГ: 306	Групповая УП+	Непрофессионал	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, недостаточная социальная поддержка, симптомы ПТСР, самостоятельно определяемые проблемы
Sangraula et al. <sup>12</sup>	Непал	Землетрясение	Проживающие в Непале (женщины 83% в ГВ, 84% в ГК)	ГВ: 66, КГ: 64	Групповая УП+	Непрофессионал	УОП	Депрессия, функциональные нарушения, общий дистресс, недостаточная социальная поддержка, симптомы ПТСР
Sraaij et al. <sup>32</sup>	Швейцария	Сирийская гражданская война	Сирийские беженцы (женщины 45,2% в ГВ, 57,1% в ГК)	ГВ: 31, КГ: 28	УП+	Непрофессионал	УОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, симптомы ПТСР
Zhang et al. <sup>53</sup>	Китай	Множественная миелома	Страдающие множественной миеломой (женщины 32,5% в ГВ, 37,5% в ГК)	ГВ: 40, КГ: 40	УП+	Профессионал или со сходящим образовательным бэкграундом	ОП	Тревога, депрессия, функциональные нарушения, самостоятельно определяемые проблемы

УП+ – Управление проблемами +, ШЗШ – «Шаг за Шагом», УОП – (улучшенная) обычная помощь, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство, ГВ – группа вмешательства, КГ – контрольная группа

(см. дополнительную информацию).

### Результаты в ходе последующего наблюдения

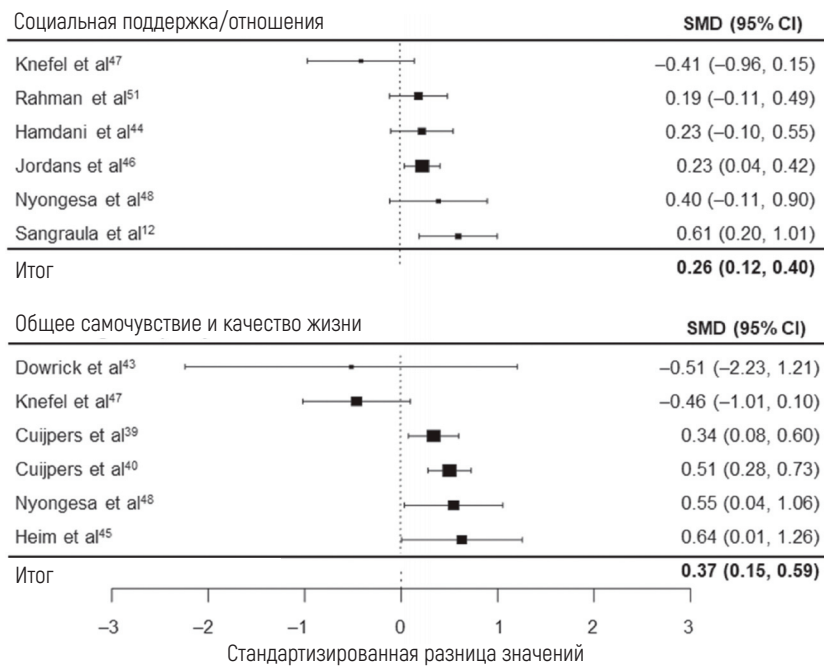
В 16 исследованиях были представлены данные о последующем наблюдении за показателями дистресса, в результате чего был выявлен небольшой благоприятный эффект УП+/ШЗШ по сравнению с обычной помощью (SMD=-0,33; 95% ДИ: -0,46 – -0,21) (Таблица 3). И в этом случае различия между результатами были небольшими, но составляли значительную долю гетерогенности между исследованиями (QM=9.19, p=0.001).

Для всех типов исходов были получены данные, свидетельствующие о небольшом или умеренном благоприятном эффекте: SMD=-0,40 (95% ДИ: от -0,54 до -0,25) для симптомов тревоги; SMD=-0,36 (95% ДИ: от -0,58 – -0,14) для симптомов депрессии; SMD=-0,27 (95% ДИ: -0,44 – -0,10) для функциональных нарушений; SMD=-0,44 (95% ДИ: -0,63 – -0,25) для общего дистресса; SMD=-0,29 (95% ДИ: -0,47 – -0,11) для симптомов ПТСР; и SMD=-0,27 (95% ДИ: -0,43 – -0,10) для самостоятельно идентифицированных проблем.

После учета различий между результатами были получены доказательства остаточной гетерогенности (Q=133,35, p<0,001), которая была значительной для всех типов исходов (64,0≤I<sup>2</sup>≤67,5). Оценки эффекта сильно коррелировали внутри исследований (ρ=0,78). Положительный эффект на депрессивные симптомы был более значительным для ШЗШ (SMD=-0,58; 95% ДИ: -0,76 – -0,40), чем для группового формата УП+ (SMD=-0,33; 95% ДИ: -0,54 – -0,13).

Данные о положительных результатах воздействия на психическое здоровье при входе последующего наблюдения были по-





**Рисунок 3.** Диаграмма «Forest plot» метаанализа влияния на психическое здоровье при оценке эффективности проведенного вмешательства. Положительные значения указывают на благоприятный эффект УП+/ШЗШ против обычной помощи.

	n	SMD	95% ДИ	95% ПИ	p	Q	p (Q)	I <sup>2</sup>
<b>Показатели дистресса</b>	22	-0,45	-0,56; -0,34	-0,87; -0,03	<0,001	206,01	<0,001	
Симптомы тревоги	16	-0,51	-0,63; -0,39	-0,92; -0,10	<0,001			58,8
Симптомы депрессии	18	-0,46	-0,62; -0,30	-0,88; -0,04	<0,001			61,3
Только (групповая) УП+	15	-0,46	-0,64; -0,29	-1,02; 0,09	<0,001			71,2
Только ШЗШ	3	-0,60	-0,81; -0,39		<0,001			28,9
Функциональные нарушения	16	-0,36	-0,48; -0,23	-0,76; 0,05	<0,001			62,6
Общий дистресс	14	-0,55	-0,68; -0,41	-0,96; -0,14	<0,001			58,2
Симптомы ПТСР	19	-0,34	-0,47; -0,22	-0,75; 0,06	<0,001			62,5
Самостоятельно определяемые проблемы	13	-0,51	-0,70; -0,32	-0,94; 0,08	<0,001			59,4
<b>Положительные изменения в психическом состоянии</b>	10	0,31	0,14; 0,47	-0,07; 0,69	0,003	18,08	0,080	
Общее самочувствие и качество жизни	6	0,37	0,15; 0,59		0,005			41,2
Социальная поддержка/отношения	6	0,26	0,12; 0,40		0,002			39,1

Standardized mean difference (SMD) – Стандартизованная разница значений, ПИ – 95% интервал прогнозирования, ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство.

лучены в 8 исследованиях (см. Таблицу 3). Рассчитывались отдельные одномерные модели, так как многоуровневые модели показали неприемлемое соотношение. При отсутствии гетерогенности среди исследований были получены данные о небольшом или умеренном благоприятном эффекте УП+/ШЗШ на качество жизни и самочувствие (SMD=0,52) по сравнению с обычными условиями (SMD=0,52; 95% ДИ: 0,35–0,69). Оценки эффекта для социальной поддержки/отношений были благоприятными, но небольшими (SMD=0,22; 95% ДИ: 0,08–0,36).

Оценка по методу GRADE показала общую очень низкую степень достоверности доказательств для всех типов исходов (см. дополнительную информацию).

ИСС указывали на значительную стабильность эффекта вмешательства в период после вмешательства и до последующего наблюдения для обеих категорий результатов: ИСС=0,85 (95% ДИ: 0,77–0,90) для показателей дистресса; ИСС=0,88 (95% ДИ: 0,53–0,98) для позитивных исходов для психического здоровья.

### Анализ модерирующих факторов

Анализ модерирующих факторов проводился для показателей дистресса в обеих временных точках и в отношении позитивных результатов для психического здоровья только при оценке сразу после завершения программы, поскольку

Таблица 3. Результаты сравнения «Управление проблемами плюс» (УП+) и «Шаг за шагом» (ШЗШ) с обычной (усиленной) помощью при последующем наблюдении (3–6 месяцев)								
	n	SMD	95% ДИ	95% ПИ	p	Q	p(Q)	I <sup>2</sup>
<b>Показатели дистресса</b>	16	-0,33	-0,46; -0,21	-0,77; 0,10	<0,001	163,93	<0,001	
Симптомы тревоги	13	-0,40	-0,54; -0,25	-0,84; 0,05	<0,001			64,0
Симптомы депрессии	14	-0,36	-0,58; -0,14	-0,83; 0,11	0,005			66,3
Только (групповая) УП+	11	-0,33	-0,54; -0,13	-0,92; -0,25	0,001			76,7
Только ШЗШ	3	-0,58	-0,76; -0,40		<0,001			0
Функциональные нарушения	13	-0,27	-0,44; -0,10	-0,72; 0,18	0,005			67,5
Общий дистресс	9	-0,44	-0,63; -0,25		<0,001			64,6
Симптомы ПТСР	14	-0,29	-0,47; -0,11	-0,74; 0,17	0,006			67,4
Самостоятельно определяемые проблемы	10	-0,27	-0,43; -0,10	-0,72; 0,18	0,005			65,9
<b>Положительные изменения в психическом состоянии</b>								
Общее самочувствие и качество жизни	5	0,52	0,35; 0,69		<0,001	1,03	0,906	0
Социальная поддержка / отношения	4	0,22	0,08; 0,36		0,002	0,77	0,857	0
Standardized mean difference (SMD) – Стандартизированная разница значений, ПИ – 95% интервал прогнозирования, ПТСР – Посттравматическое стрессовое расстройство.								

при оценке эффективности вмешательства в ходе последующего наблюдения наши модели не показали неоднородности.

При оценке исходов после завершения программы глобальных различий между УП+, групповым форматом УП+ и ШЗШ ни по показателям дистресса ( $Q_M=1,33$ ,  $p=0,287$ ), ни в отношении позитивных результатов для психического здоровья ( $Q_M=2,37$ ,  $p=0,306$ ) обнаружено не было. Для показателей дистресса программы с большей продолжительностью (в неделях) показали более значительный благоприятный эффект ( $Q_M=5,82$ ,  $p=0,026$ ). Однако этот вывод был сделан в основном благодаря одному исследованию<sup>48</sup>, в котором сроки вмешательства были увеличены с 5 до 10 недель. Данных о влиянии других переменных мы не получили (см. дополнительную информацию).

При оценке данных, полученных в ходе дальнейшего наблюдения, мы не обнаружили различий между УП+, групповым форматом УП+ и ШЗШ по показателям дистресса ( $Q_M=2,38$ ,  $p=0,132$ ). Был обнаружен модулирующий эффект возраста: более старший возраст ассоциируется с менее благоприятным эффектом УП+/ШЗШ ( $Q_M=12,24$ ,  $p=0,004$ ). Вмешательства с большей продолжительностью (в минутах) имели меньший благоприятный эффект по прошествии времени ( $Q_M=7,37$ ,  $p=0,022$ ). Данных о влиянии на результат других переменных обнаружено не было (см. дополнительную информацию).

### Анализ чувствительности

Анализ чувствительности в отношении корреляций между результатами показал, что использование более слабых или более сильных корреляций ( $\rho=0,40$ ,  $\rho=0,80$ ) не повлияло на наши выводы (см. дополнительную информацию). Чтобы учесть возможный риск погрешности в ходе самих исследований, мы повторно анализировали все данные, ограничившись исследованиями с низким риском необъективности для соответствующей области погрешности. Ни при оценке сразу после завершения программы, ни при последующем наблюдении результаты существенно не отличались (см. дополнительную информацию).

Включение результатов, идентифицированных как отклонения<sup>49-53</sup>, увеличило диапазон ДИ и ПИ, но не изменило общих выводов. Исследования, проведенные в рамках проекта STRENGTHS, не отличались результатами от прочих (см. дополнительную информацию).

### Влияние на другие исходы

В 17 исследованиях изучались нежелательные явления, при этом в 9 из них сообщалось об отсутствии нежелательных явлений во время (групповой) УП+ или ШЗШ, в 6 – о событиях, которые вряд ли связаны с программой (например, госпитализация по причине физического недомогания). В двух исследованиях<sup>12,42</sup> сообщалось о неблагоприятных событиях в группе, где проводилась программа (госпитализация, суицидальные мысли), которые, однако, были так же вероятны в контрольной группе получавших обычную (усиленную) помощь (см. дополнительную информацию).

Другие категории исходов изучались лишь в небольшом числе исследований. В работах<sup>35-37,38</sup> исследовалось влияние групповой программы УП+ на показатели дистресса у детей, причем результаты были неоднородными. Как бы то ни было, в одном из исследований<sup>38</sup> было обнаружено, что благоприятные изменения в течении симптомов у детей связаны с более последовательным поведением родителей, участвовавших в групповой программе УП+. В двух исследованиях<sup>46,47</sup> изучалось влияние на соматические симптомы, и в обоих случаях не было найдено доказательств благоприятного воздействия группового формата УП+. Расходы на медицинское обслуживание и использование медицинских услуг изучались в 3 исследованиях<sup>10,36,52</sup>, и ни в одном из них не было найдено доказательств благоприятного эффекта. В исследовании Hamdani et al.<sup>54</sup> изучалась экономическая эффективность УП+ для снижения уровня аффективных и тревожных расстройств в Пакистане, на основе данных, полученных в ходе исследования Rahman et al.<sup>50</sup> Исследователями был сделан вывод, что УП+ является более эффективным, но и более дорогостоящим вмешательством, чем обычная (усиленная) помощь.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это первый систематический обзор и метаанализ эффектов масштабируемых психосоциальных программ УП+ и ШЗШ, которые были разработаны ВОЗ для удовлетворения растущей потребности в психологической помощи в период обострения гуманитарных кризисов, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. На основе 23 исследований, включавших 5298 участников, были получены данные, демонстрирующие небольшое или умеренное благоприятное влияние этих вмешательств в сравнении со стандартными условиями на показатели дистресса и психического здоровья. Эффективность вмешательств оставалась значимой по всем типам параметров при краткосрочном наблюдении через 3–6 месяцев после окончания вмешательства и была устойчивой при анализе чувствительности.

Несмотря на то что благоприятные эффекты УП+ и ШЗШ были обнаружены последовательно по всем типам параметров, наибольшая эффективность обнаружена в отношении общего дистресса в обеих временных точках ( $SMD = -0,55 - -0,44$ ), что согласуется с данными по другим трансдиагностическим вмешательствам<sup>55</sup> и может служить подтверждением трансдиагностического характера УП+. Мы не обнаружили данных, указывающих на глобальные различия в эффективности между УП+, групповой УП+ и ШЗШ; однако только в трех исследованиях<sup>39,40,45</sup> (с 1387 участниками) проводилась программа ШЗШ. В будущих обзорах необходимо будет изучить вопрос о том, воздействует ли программа ШЗШ более целенаправленно на депрессивные симптомы, как это предполагается в первичных исследованиях ШЗШ<sup>39,40</sup>, а также природу отличия в эффективности от группового формата УП+ в обеих временных точках в нашем анализе.

Эффективность в отношении симптомов ПТСР была меньше ( $SMD = -0,34 - -0,29$ ), что может свидетельствовать о том, что более специфические вмешательства (например, направленные на основные симптомы ПТСР, такие как навязчивые воспоминания<sup>56</sup>) могут быть более подходящими для снижения уровня посттравматического стресса. Однако, поскольку в исследованиях рассматривались разнородные стрессоры (включая войны / вооруженные конфликты<sup>34</sup> и стрессовые факторы, связанные со здоровьем, например пандемия COVID-19<sup>13</sup>), не все стрессовые факторы могли вызывать симптомы ПТСР, что также может быть причиной такого результата.

На основании небольшого числа исследований, в которых изучалось положительное влияние на психическое здоровье, наблюдалась тенденция к снижению эффективности, особенно для социальной поддержки и социальных отношений. Учитывая важность эффективности в отношении психического здоровья<sup>57</sup>, будущие исследования УП+/ШЗШ, включая эти параметры, смогут дать ответ на вопрос о том, проявляется ли влияние на эти показатели отсроченно, или оно остается незначительным, поскольку многие люди продолжают жить в неблагоприятных условиях в период проведения УП+/ШЗШ (например, в лагерях беженцев<sup>35</sup>).

В целом, эффективность вмешательства была небольшой или умеренной и, как правило, была меньше, когда оценка производилась спустя время. Учитывая значительную представленность симптоматики после воздействия сильных стрессовых факторов, таких как гуманитарные кризисы, войны или вооруженные конфликты<sup>1,58,59</sup>, по крайней мере часть пострадавших будет нуждаться в дополнительной психологической помощи. В соответствии с этим УП+ и ШЗШ были предложены в качестве компонентов ступенчатого подхода, обеспечивающего эффективное научно обоснованное лечение при минимальных затратах ресурсов<sup>60</sup>. Наш обзор показывает, что УП+ и ШЗШ потенциально могут стать эффективными компонентами таких

программ. Однако в будущих исследованиях необходимо изучить эффективность сочетания УП+ и ШЗШ с менее интенсивными программами самопомощи (например, программа «Что важно делать в период стресса»<sup>61</sup>, разработанная ВОЗ) и более интенсивными программами помощи<sup>60</sup>. Вместе с дальнейшим изучением экономической эффективности УП+ и ШЗШ такие исследования могут проложить путь к утверждению УП+ и ШЗШ в качестве основных вмешательств для населения, подверженного воздействию стрессов.

Результаты данного обзора следует рассматривать с учетом некоторых ограничений. Во-первых, мы обнаружили умеренную, а иногда и значительную гетерогенность во всех проведенных анализах, за исключением положительных результатов в отношении психического здоровья при отсроченной оценке, которые не могли быть полностью учтены на уровне исследования. Во-вторых, мы обнаружили свидетельства потенциального влияния публикационного смещения; общий риск смещения был высоким, а достоверность доказательств – очень низкой для всех типов исходов. При анализе чувствительности наши результаты остались прежними, однако нельзя исключить, что будущие исследования могут изменить величину эффекта. В-третьих, несмотря на то что систематический обзор крайне необходим сейчас, поиск литературы показал, что около 23 исследований еще продолжаются. Основываясь на результатах анализа чувствительности, мы считаем, что эти исследования вряд ли существенно изменят описанный нами сценарий. Однако данный систематический обзор должен быть обновлен, когда появится более обширная и более качественная доказательная база. В-четвертых, для некоторых модерирующих факторов было доступно лишь небольшое количество оценок эффекта, а в некоторых случаях проведенный анализ давал противоречивые результаты (например, касательно возраста, продолжительности вмешательства), что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

На основании всех имеющихся на данный момент данных мы пришли к выводу, что программы УП+ и ШЗШ являются эффективными программами, направленными на снижение уровня дистресса и поддержку психического здоровья у групп населения, подверженных воздействию стрессовых факторов. Благоприятные эффекты вмешательства остаются значимыми в течение краткосрочных периодов наблюдения. Будущие метаанализы индивидуальных данных<sup>62</sup> могут пролить свет на роль модерирующих факторов, влияющих на эффективность вмешательства на индивидуальном уровне, что поможет уточнить, для кого программы УП+ и ШЗШ являются наиболее эффективными. Если дальнейшие исследования подтвердят экономическую эффективность УП+ и ШЗШ, а также их пригодность для программ ступенчатой помощи, то оба вмешательства ВОЗ могут помочь снизить негативные последствия для психического здоровья, вызванные нынешними и будущими глобальными кризисами.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Мы выражаем признательность F. Maixner, K. Stewens, I. Weber и D. Wild за помощь в подготовке данного систематического обзора. Кроме того, мы благодарим всех авторов первичных исследований, которые предоставили дополнительную информацию о своих исследованиях. S.K. Schäfer и L.M. Thomas внесли равный вклад в эту работу. Дополнительная информация по данному исследованию доступна на сайте <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/4Q53C>.

## Библиография

1. United Nations High Commissioner for Refugees. Global trends report 2021. [www.unhcr.org](http://www.unhcr.org).
2. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet* 2022;400:1619-54.



3. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
4. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
5. World Health Organization. Scalable psychological interventions for people in communities affected by adversity. Geneva: World Health Organization, 2017.
6. Dawson KS, Bryant RA, Harper M et al. Problem Management Plus (PM+): a WHO transdiagnostic psychological intervention for common mental health problems. *World Psychiatry* 2015;14:354-7.
7. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
8. World Health Organization. Problem Management Plus (PM+): individual psychological help for adults impaired by distress in communities exposed to adversity. Geneva: World Health Organization, 2018.
9. Carswell K, Harper-Shehadeh M, Watts S et al. Step-by-Step: a new WHO digital mental health intervention for depression. *Mhealth* 2018;4:34.
10. de Graaff AM, Cuijpers P, McDaid D et al. Peer-provided Problem Management Plus (PM+) for adult Syrian refugees: a pilot randomised controlled trial on effectiveness and cost-effectiveness. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e162.
11. Khan M, Hamdani S, Chiumento A et al. Evaluating feasibility and acceptability of a group WHO trans-diagnostic intervention for women with common mental disorders in rural Pakistan: a cluster randomised controlled feasibility trial. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:77-87.
12. Sangraula M, Turner EL, Luitel NP et al. Feasibility of Group Problem Management Plus (PM+) to improve mental health and functioning of adults in earthquake-affected communities in Nepal. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e130.
13. Bryant RA, Dawson KS, Keyan D et al. Effectiveness of a videoconferencing-delivered psychological intervention for mental health problems during COVID-19: a proof-of-concept randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2022;91:63-72.
14. Sijbrandij M, Acarturk C, Bird M et al. Strengthening mental health care systems for Syrian refugees in Europe and the Middle East: integrating scalable psychological interventions in eight countries. *Eur J Psychotraumatol* 2017; 8:1388102.
15. Akhtar A, Koyiet P, Rahman A et al. Residual posttraumatic stress disorder symptoms after provision of brief behavioral intervention in low- and middle-income countries: an individual-patient data meta-analysis. *Depress Anxiety* 2022;39:71-82.
16. Higgins J, Thomas J, Chandler J et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
18. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S et al. Translating the Cochrane EMBASE 462 World Psychiatry 22:3 – October 2023 RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Health Info Libr J* 2019;36:264-77.
19. STRENGTHS project. Publications from the STRENGTHS project. <http://strengths-project.eu/en/resources/publications>.
20. Fuhr DC, Bogdanov S, Tol WA et al. Problem Management Plus and Alcohol (PM+A): a new intervention to address alcohol misuse and psychological distress among conflict-affected populations. *Intervention* 2021;19:141-3.
21. Alokkan Sever C, Cuijpers P, Mittendorfer-Rutz E et al. Feasibility and acceptability of Problem Management Plus with Emotional Processing (PM+EP) for refugee youth living in the Netherlands: study protocol. *Eur J Psychotraumatol* 2021;12:1947003.
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z et al. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
23. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
24. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
25. Pustejovsky J. [R-meta] Assessing publication bias from multilevel modelling. <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-sig-meta-analysis/2018-February/000615.html>.
26. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. [www.R-project.org](http://www.R-project.org).
27. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010;36:1-48.
28. Pustejovsky J, Pustejovsky MJ. Package ‘clubSandwich’. <https://cran.r-project.org/web/packages/clubSandwich/clubSandwich.pdf>.
29. Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res* 2019; 28:1689-702.
30. Berkey CS, Hoaglin DC, Antczak-Bouckoms A et al. Meta-analysis of multiple outcomes by regression with random effects. *Stat Med* 1998;17:2537-50.
31. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA et al. Doing meta-analysis with R: a handson guide. London: Chapman & Hall/CRC Press, 2021.
32. Cochran WG. Some methods for strengthening the common X2 tests. *Biometrics* 1954;10:417-51.
33. Schünemann HJ, Higgins JP, Vist GE et al. Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.3*. [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
34. Acarturk C, Uygun E, Ilkkursun Z et al. Group problem management plus (PM+) to decrease psychological distress among Syrian refugees in Turkey: a pilot randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2022;22:8.
35. Akhtar A, Giardinelli L, Bawaneh A et al. Feasibility trial of a scalable transdiagnostic group psychological intervention for Syrians residing in a refugee camp. *Eur J Psychotraumatol* 2021;12:1932295.
36. Bryant R, Schafer A, Dawson K et al. Effectiveness of a brief behavioural intervention on psychological distress among women with a history of genderbased violence in urban Kenya: a randomised clinical trial. *PLoS Med* 2017; 14:e1002371.
37. Bryant RA, Bawaneh A, Awwad M et al. Twelve-month follow-up of a randomised clinical trial of a brief group psychological intervention for common mental disorders in Syrian refugees in Jordan. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e81.
38. Bryant RA, Bawaneh A, Awwad M et al. Effectiveness of a brief group behavioral intervention for common mental disorders in Syrian refugees in Jordan: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1003949.
39. Cuijpers P, Heim E, Jinane Ramia A et al. Guided digital health intervention for depression in Lebanon: randomised trial. *Evid Based Ment Health* 2022; 25:e34.
40. Cuijpers P, Heim E, Ramia JA et al. Effects of a WHO-guided digital health intervention for depression in Syrian refugees in Lebanon: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1004025.
41. Dawson K, Schafer A, Anjuri D et al. Feasibility trial of a scalable psychological intervention for women affected by urban adversity and gender-based violence in Nairobi. *BMC Psychiatry* 2016;16:410.
42. de Graaff AM, Cuijpers P, Twisk JWR et al. Peer-provided psychological intervention for Syrian refugees: results of a randomised controlled trial on the effectiveness of Problem Management Plus. *BMJ Ment Health* 2023;26:e300637.
43. Dowrick C, Rosala-Hallas A, Rawlinson R et al. The Problem Management Plus psychosocial intervention for distressed and functionally impaired asylum seekers and refugees: the PROSPER feasibility RCT. Southampton: National Institute for Health and Care Research, 2022.
44. Hamdani S, Huma Z, Masood A et al. Effect of adding a psychological intervention to routine care of common mental disorders in a specialized mental healthcare facility in Pakistan: a randomized controlled trial. *Int J Ment Health Syst* 2021;15:11.
45. Heim E, Ramia JA, Hana RA et al. Step-by-step: feasibility randomised controlled trial of a mobile-based intervention for depression among populations affected by adversity in Lebanon. *Internet Interv* 2021;24:100380.
46. Jordans M, Kohrt B, Sangraula M et al. Effectiveness of Group Problem Management Plus, a brief psychological intervention for adults affected by humanitarian disasters in Nepal: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med* 2021;18:e1003621.
47. Knefel M, Kantor V, Weindl D et al. Mental health professionals’ perspective on a brief transdiagnostic psychological intervention for Afghan asylum seekers and refugees. *Eur J Psychotraumatol* 2022;13:2068913.
48. Nyongesa MK, Mwangome E, Mwangi P et al. Adaptation, acceptability and feasibility of Problem Management Plus (PM+) intervention to

- promote the mental health of young people living with HIV in Kenya: formative mixedmethods research. *BJPsych Open* 2022;8:e161.
49. Perera C, Aldamman K, Hansen M et al. A brief psychological intervention for improving the mental health of Venezuelan migrants and refugees: a mixedmethods study. *SSM – Mental Health* 2022;2:100109.
  50. Rahman A, Hamdani S, Awan N et al. Effect of a multicomponent behavioral intervention in adults impaired by psychological distress in a conflict-affected area of Pakistan: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2609-17.
  51. Rahman A, Khan MN, Hamdani SU et al. Effectiveness of a brief group psychological intervention for women in a post-conflict setting in Pakistan: a single-blind, cluster, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1733-44.
  52. Spaaij J, Kiselev N, Berger C et al. Feasibility and acceptability of Problem Management Plus (PM+) among Syrian refugees and asylum seekers in Switzerland: a mixed-method pilot randomized controlled trial. *Eur J Psychotraumatol* 2022;13:2002027.
  53. Zhang H, Zhang D, Lin H et al. Problem Management Plus in the treatment of mental disorders in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer* 2020;28:4721-7.
  54. Hamdani S, Huma Z, Rahman A et al. Cost-effectiveness of WHO Problem Management Plus for adults with mood and anxiety disorders in a post-conflict area of Pakistan: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2020;217:623-9.
  55. Schäfer SK, Kunzler AM, Lindner S et al. Transdiagnostic psychosocial interventions to promote mental health in forcibly displaced persons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2023;14:2196762.
  56. Ehlers A, Hackmann A, Michael T. Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory* 2004;12:403-15.
  57. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012;11:93-9.
  58. Silove D. Challenges to mental health services for refugees: a global perspective. *World Psychiatry* 2021;20:131-2.
  59. Silove D, Ventevogel P. Living through interminable adversity: the mental health of the Afghan people. *World Psychiatry* 2022;21:55-6.
  60. Fuhr DC, Acaturk C, Uygun E et al. Pathways towards scaling up Problem Management Plus in Turkey: a theory of change workshop. *Confl Health* 2020;14:22.
  61. Mediavilla R, McGreevy KR, Felez-Nobrega M et al. Effectiveness of a steppedcare programme of internet-based psychological interventions for healthcare workers with psychological distress: study protocol for the RESPOND healthcare workers randomised controlled trial. *Digit Health* 2022;8:2055207622 1129084.
  62. de Graaff AM, Cuijpers P, Acaturk C et al. Scalable psychological interventions for Syrian refugees in Europe and the Middle East: STRENGTHS study protocol for a prospective individual participant data meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e058101.
- DOI:10.1002/wps.21129

# Неблагоприятный детский опыт: метаанализ распространенности и модулирующих факторов, на выборке из полумиллиона взрослых по результатам 206 исследований

Sheri Madigan<sup>1,2</sup>, Audrey-Ann Deneault<sup>1,2</sup>, Nicole Racine<sup>3</sup>, Julianna Park<sup>1</sup>, Raela Thiemann<sup>1</sup>, Jenney Zhu<sup>1,2</sup>, Gina Dimitropoulos<sup>2,4</sup>, Tyler Williamson<sup>2,6</sup>, Pasco Fearon<sup>5</sup>, Jude Mary Cénat<sup>3</sup>, Sheila McDonald<sup>7</sup>, Chloe Devereux<sup>1</sup>, Ross D. Neville<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; <sup>2</sup> Alberta Children's Hospital Research Institute, Calgary, AB, Canada; <sup>3</sup> School of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>4</sup> Faculty of Social Work, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; <sup>5</sup> Centre for Family Research, Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>6</sup> Department of Community Health Sciences, Cummings School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; <sup>7</sup> Department of Paediatrics, Cummings School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; <sup>8</sup> School of Public Health, Physiotherapy and Sports Science, University College Dublin, Dublin, Ireland.

Перевод: Темирсултанова Деши Абдулазисовна, г. Санкт-Петербург  
Редактура: Шишковская Татьяна Игоревна, г. Москва

Madigan S, Deneault AA, Racine N, et al. Adverse childhood experiences: a meta-analysis of prevalence and moderators among half a million adults in 206 studies. *World Psychiatry*. 2023;22(3):463-471. doi:10.1002/wps.21122

*Нпр. vit* – Неблагоприятный детский опыт (НДО), включающий жестокое обращение и семейное неблагополучие, вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней и нетрудоспособности. Наличие большого количества международной литературы на тему НДО, опубликованной за последние 25 лет, предоставляет возможность обобщить имеющиеся данные для оценки глобальной распространенности НДО и, проведя ряд анализов модулирующих факторов, выяснить, какие группы населения подвержены наибольшему риску. Нами был осуществлен поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 1998 года по 5 августа 2021 года в Medline, PsycINFO и Embase. Критериями включения исследований являлись применение 8- или 10-пунктового Опросника НДО ( $\pm 2$  пункта), сведения о распространенности НДО в выборках взрослого населения и публикация на английском языке. Протокол обзора был зарегистрирован в системе PROSPERO (CRD42022348429). Всего было включено 206 исследований (208 выборочных оценок) из 22 стран с 546 458 взрослыми участниками. Распространенность разных видов НДО составила: 39,9% (95% ДИ: 29,8–49,2) – отсутствие НДО; 22,4% (95% ДИ: 14,1–30,6) – один вид НДО; 13,0% (95% ДИ: 6,5–19,8) – два вида НДО; 8,7% (95% ДИ: 3,4–14,5) – три вида НДО и 16,1% (95% ДИ: 8,9–23,5) – четыре и более видов НДО. В ходе последующего анализа модулирующих факторов были получены убедительные доказательства того, что распространенность четырех и более видов НДО была выше в группах населения, имевших в анамнезе психические расстройства (47,5%; 95% ДИ: 34,4–60,7), злоупотреблявших психоактивными веществами или страдавших зависимостью (55,2%; 95% ДИ: 45,5–64,8), а также среди лиц из семей с низким уровнем дохода (40,5%; 95% ДИ: 32,9–48,4) и бездомных (59,7%; 95% ДИ: 56,8–62,4). Кроме того, были получены убедительные доказательства большей распространенности четырех и более видов НДО среди расовых и этнических меньшинств, особенно при сравнении результатов исследования в группах людей, идентифицирующих себя как представители коренного американского/индейского населения (40,8%; 95% ДИ: 23,1–59,8), с группами идентифицирующих себя как белых (12,1%; 95% ДИ: 10,2–14,2) и азиатов (5,6%; 95% ДИ: 2,4–10,2). Таким образом, НДО встречается в общей популяции, но их распространенность в разных группах неодинакова. НДО – одна из основных угроз индивидуальному благополучию человека, и, как следствие, является острой социальной проблемой во всем мире. Для снижения распространенности и смягчения негативных последствий НДО и, соответственно, уменьшения их разрушительного воздействия на здоровье будущих поколений необходимы как профилактические стратегии, так и корректирующие программы.

**Ключевые слова:** Неблагоприятный детский опыт, психические расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, семьи с низким уровнем дохода, бездомные, расовые/этнические меньшинства.

Научные исследования последствий жестокого обращения с детьми проводятся уже более полувека. Однако опубликованный 25 лет назад Опросник неблагоприятного детского опыта (НДО)<sup>1</sup>, разработанный для документирования пережитых до 18 лет тяжелых стрессовых ситуаций, связанных с жестоким обращением и семейным неблагополучием, послужил толчком для проведения многочисленных исследований в этой области.

Исследования показали, что перенесенный НДО в дальнейшем на протяжении всей жизни оказывает каскадное влияние на пагубные для здоровья модели поведения (например, раннее употребление психоактивных веществ, курение), психическое здоровье (например, депрессия, тревожность), физическое здоровье (например, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, онкологические заболевания) и особенности межличностных взаимоотношений (например, жестокое обращение с интимным партнером)<sup>2</sup>. Часто наблюдается «дозозависимый» эффект: с увеличением количества НДО возрастает и частота различных отрицательных исходов.

Предполагается, что воздействие НДО посредством различных механизмов (например, нарушения развития нервной системы, эпигенетических изменений и «перепрограммирования» системы ответа на стресс) повышает риск когнитивных нарушений, хронических заболеваний и преждевременной смертности, психической патологии и социальных проблем в зрелом возрасте.

В дополнение к индивидуальному ущербу, вызванному НДО, существуют данные, доказывающие связь между значительными финансовыми трудностями и неблагоприятными условиями воспитания. Сюда относятся ограниченные экономические возможности и низкий уровень профессионального функционирования у лиц, подвергшихся воздействию НДО и их семей, юридические и судебные расходы, связанные с преступными действиями, а также существенные пожизненные затраты на медицинскую помощь, связанную с лечением хронических заболеваний и инвалидностью. По разным оценкам, финансовые затраты, связанные с НДО, составляют в среднем от 3% до 6% годового валового внутреннего продукта страны<sup>3</sup>. В связи с



этим органы и учреждения здравоохранения по всему миру рассматривают НДО как одну из основных угроз индивидуальному благополучию человека, а также как острую социальную проблему<sup>3</sup>.

Опросник НДО позволяет выяснить у опрошенных, приходилось ли им до 18 лет сталкиваться со следующими факторами: сексуальное насилие; физическое насилие; эмоциональное насилие; пренебрежение физическими или эмоциональными потребностями; проживание в семье, где один или оба родителя страдали психическими заболеваниями или наркоманией, пребывали в местах лишения свободы или жили раздельно, и/или были источниками или жертвами домашнего насилия. Неблагоприятные факторы, которые присутствовали в первоначальной версии опросника, включавшей 8 пунктов, включали физическое, сексуальное и эмоциональное насилие, употребление родителями психоактивных веществ, пребывание родителей в местах лишения свободы, проблемы с психическим здоровьем у родителей и столкновение с домашним насилием. В 2001 году была опубликована расширенная версия из 10 пунктов, включающая две дополнительные категории: физическое/эмоциональное пренебрежение и развод / раздельное проживание родителей. В остальном опросник остался неизменным по сравнению с изначальным форматом. Стабильность инструментов исследования крайне важна, так как она позволяет создать целостную доказательную базу, с высоким уровнем достоверности воспроизводить ее в разных временных и географических контекстах, а также сравнивать группы с различными социально-демографическими, экономическими и клиническими характеристиками, равно как и профилями риска.

В 2018 году Merrick et al.<sup>4</sup> опубликовали крупнейшее на сегодняшний день (N=248 934) исследование НДО, основанное на репрезентативном телефонном опросе американской выборки. Согласно полученным результатам, 38,5% людей не сообщили ни об одном виде НДО, 23,5% сообщили об одном виде НДО, 13,4% – о двух видах НДО, 8,8% – о трех видах НДО и 15,8% – о четырех и более НДО. Результаты исследования также показали, что распространенность НДО выше в выборках людей, находящихся в социально и/или экономически неблагоприятных условиях, в том числе в маргинализованных группах<sup>5-7</sup>. В метаанализе распространенности НДО у бездомных людей в среднем 53,9% сообщили о наличии у них 4+ видов НДО<sup>8</sup>.

Согласно нашим сведениям, ранее не проводились систематические обзоры или метаанализы, которые отражали бы распространенность НДО в общей популяции в глобальном масштабе. Кроме того, на сегодняшний день мало данных об опыте перекрестного анализа модулирующих факторов, где изучались бы различия в распространенности НДО между расовыми/этническими, половыми, социально-демографическими и экономическими характеристиками и профилями, а также между разными географическими регионами<sup>5-7</sup>.

В связи с широким распространением опросника НДО в рамках исследований в области общественного здравоохранения, а также учитывая индивидуальные, социальные и экономические последствия НДО, представляется актуальным проведение анализа литературы с целью определить распространенность этого опыта по результатам исследований в разных странах. Систематические обзоры и метаанализы традиционно являются важнейшим источником информации для принятия решений в области общественного здоровья и в клинической практике, поскольку они обобщают и количественно оценивают имеющиеся данные многочисленных, часто разнородных исследований.

Таким образом, целью настоящего систематического обзора и метаанализа была оценка: распространенности НДО в разных выборках взрослого населения; территориальных

особенностей распространенности НДО; различий в уровне распространенности НДО в выборках с разными индивидуальными, социальными, демографическими, экономическими и клиническими характеристиками.

## МЕТОДЫ

### Стратегия поиска

Был проведен поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 1998 года по 5 августа 2021 года, в базах Medline, Embase и PsycINFO. Поиск осуществлялся по ключевым словам «adverse childhood experience of event» («неблагоприятный детский опыт/события»), а также по аббревиатуре «ACEs» («НДО»). Для учета вариативности формулировок использовались символы усечения и операторы смежности. Языковые ограничения не применялись (см. также дополнительную информацию).

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями PRISMA<sup>9</sup>. Протокол зарегистрирован в PROSPERO (CRD42022348429).

### Критерии отбора

Все названия и абстракты были дважды независимо закодированы пятью кодерами в Covidence в соответствии со следующими критериями включения: использование 8- или 10-пунктового опросника НДО ( $\pm 2$  пункта), предоставление сведений о распространенности НДО в разных популяционных выборках взрослых и публикация на английском языке. Исследования исключались, если опросник НДО одержал <6 или >12 пунктов.

Полные тексты статей были проанализированы двумя независимыми кодерами (уровень согласия – 84%). Расхождения разрешались путем консенсуса.

### Извлечение данных

Мы использовали стандартный протокол для получения следующих характеристик исследования и выборки: авторы и дата публикации, страна, в которой проводился набор участников, метод сбора данных, размер выборки, количество участников по каждой категории НДО, средний или медианный возраст, доля женщин и представителей расовых/этнических меньшинств, социально-экономический профиль (уровень дохода семьи, который классифицировался как низкий, средний или выше среднего), социально-демографические и клинические характеристики (например, в выборку включались бездомные, лица с психическими расстройствами и судимостью/криминальным опытом), а также другие характеристики дизайнера и методологии исследования, позволяющие оценить его качество (см. дополнительную информацию).

Извлечение данных проводилось двумя обученными кодерами независимо друг от друга. Двадцать процентов исследований были отобраны случайным образом для оценки надежности кодировщиков; уровень согласия между кодерами составил 95%. Расхождения разрешались путем консенсуса.

### Оценка качества исследований

Качество исследования оценивалось с помощью адаптированной версии инструмента оценки качества наблюдательных когортных и кросс-секционных исследований Национального института здравоохранения (National Institute of Health, NIH)<sup>10</sup>. Качество исследований оценивалось двумя кодерами (см. дополнительную информацию). Уровень согласия между кодерами составил 81%. Расхождения разрешались путем консенсуса.



Рисунок 1. Блок-схема PRISMA. НДО – неблагоприятный детский опыт.

## Подготовка и анализ данных

Распространенность для каждого из пяти уровней НДО (по количеству видов: 0, 1, 2, 3, 4+) рассчитывалась путем деления размера выборки с данным уровнем НДО на общий объем выборки. Для стабилизации вариаций, чтобы правильно оценить пропорции распространенности на границах диапазона (например, когда размер выборки для данной категории НДО был равен 0), при оценке стандартной ошибки исследования мы применили двойное преобразование арксинуса Фримана – Тьюки перед проведением мета-анализа<sup>11</sup>.

Для оценки распространенности каждого из пяти уровней НДО в MetaXL (версия 5.3)<sup>12</sup> был проведен единый мультикатегориальный метаанализ распространенности. Для взвешивания результатов метаанализа использовалась обратная величина среднего значения дисперсий каждого из пяти уровней НДО, а для учета неоднородности исследований использовался коэффициент тау ( $\tau$ ), представляющий собой среднюю разницу в распространенности категорий между исследованиями<sup>13</sup>.

Дальнейший анализ подгрупп и опосредующих факторов проводился с применением команды «teggess» в Stata (версия 17), при этом применялись методы оценки надежности вариации ошибок (т. е. Huber-Eicker-White-sandwich)<sup>12</sup>. Анализ подгрупп по категориальным модераторам проводился путем расчета отношения распространенности данного уровня НДО между разными категориями модераторов (например, распространенность 4+ НДО в подгруппе коренных американских народов, разделенная на распространенность 4+ НДО в группах белых или азиатов). Анализ количественных модераторов проводился посредством расчета соотношения между значениями ниже (среднее-1 стандартное отклонение, СО) и выше (среднее +1 СО) средних значений для каждого фактора (например, распространенность 4+ НДО в исследованиях с оценкой качества выше среднего, деленная на соответствующую распространенность в исследованиях с оценкой качества ниже среднего)<sup>13</sup>.

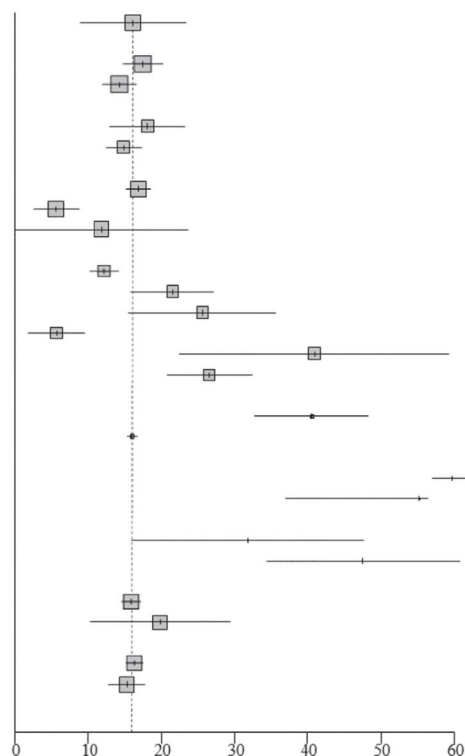
Величина коэффициента, отражающего значимость модулирующего фактора, интерпретировалась с использованием следующей шкалы для обозначения возрастания отношения распространенности: незначительная: <1,11; малая: 1,11–1,43; умеренная: 1,44–2,00; большая: >2,00. Обратные значения этих пороговых показателей для обозначения снижения отношения распространенности были следующими: незначительная величина: >0,90; малая: 0,90–0,70; умеренная: 0,71–0,50; большая: <0,50. При выборе данных показателей мы руководствовались шкалой величин для оценки размера эффекта коэффициента корреляции, разработанной Cohen (см. также дополнительную информацию)<sup>15</sup>. Пороговые значения для интерпретации масштабов неоднородности между исследованиями ( $\tau$ ) представляли собой квадратный корень из пороговых значений увеличения отношения, приведенных выше<sup>16</sup>.

Возможные погрешности выборки отражены в виде 95% доверительных интервалов (ДИ), а для определения уровня доказательности в пользу или против величины ассоциации с модулирующими факторами использовался подход, основанный на точности оценки<sup>17-19</sup>. Степень перекрытия 95%-ных ДИ с незначительными и/или существенными (т. е. малыми, умеренными и большими) значениями использовалась для оценки уровня доказательств в пользу или против величины ассоциации (см. дополнительную информацию)<sup>18</sup>. Точность оценки считалась недостаточной, если 95%-ный ДИ включал как существенные повышения, так и понижения (т. е. отношения <0,90 и >1,11)<sup>18</sup>.

## Оценка предвзятости публикаций, выбросов и влияющих на точность анализа случаев

Публикационное смещение оценивалось путем визуального анализа воронкообразных диаграмм соотношения двойного арксинуса распространенности и стандартной ошибки оценки распространенности в исследованиях для каждой категории НДО<sup>12</sup>. Последовательный анализ «исключения одного наблюдения» (т. е. пересчет пропорций распространенности с исключением результата одного ис-

	% 4+ НДО (95% ДИ)
<b>Средний показатель</b>	16.1 (8.9-23.5)
<b>Пол при рождении</b>	
Женщины	17.5 (14.7-20.6)
Мужчины	14.3 (12.0-16.6)
<b>Возраст</b>	
Ниже среднего	18.1 (13.3-23.5)
Выше среднего	14.9 (12.3-17.7)
<b>Регион</b>	
Северная Америка	16.9 (15.4-18.6)
Европа	5.6 (2.9-9.0)
Другие	11.3 (0.5-25.2)
<b>Расово-этническая принадлежность</b>	
Белые	12.1 (10.2-14.2)
Темнокожие	21.5 (16.2-27.5)
Латиноамериканцы	25.6 (20.7-30.8)
Азиаты	5.6 (2.4-10.2)
Индейцы/коренные американцы	40.8 (23.1-59.8)
Представители всех групп национальных меньшинств	26.6 (21.0-32.6)
<b>Уровень дохода семьи</b>	
Низкий	40.5 (32.9-48.4)
От среднего к высокому	16.0 (15.4-16.7)
<b>Неблагоприятные факторы:</b>	
Отсутствие жилья	59.7 (56.8-62.4)
Злоупотребление психоактивными веществами/зависимость	55.2 (45.5-64.8)
<b>Факты:</b>	
Совершения правонарушений/преступлений	31.8 (17.0-48.8)
Наличия психических расстройств	47.5 (34.4-60.7)
<b>Метод оценки</b>	
Опросник	15.8 (14.5-17.1)
Другие методы	19.8 (11.1-30.2)
Study quality – Качество исследований	
Below average – Ниже среднего	16.3 (15.1-17.6)
Above average – Выше среднего	15.3 (12.8-17.9)



**Рисунок 2.** Диаграмма «forest plot» распространности отсутствия неблагоприятного детского опыта (НДО). Общий средний показатель распространности 0 НДО представлен рядом со средним показателем распространности 0 НДО для различных уровней категориальных модерирующих факторов, а также ниже и выше средних значений количественных опосредующих факторов. Значения погрешности составляют 95% ДИ.

следования за раз) проводился для выявления выбросов и влияющих на точность анализа случаев<sup>20</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе поиска было просмотрено 11 920 записей (без повторов), из которых 4656 полнотекстовых статей были отобраны для включения в обзор. Полным критериям включения соответствовали двести шесть исследований (Рисунок 1), из которых для использования в данном обзоре было отобрано 208 мультикатегориальных пропорций распространности.

Характеристики включенных исследований подробно описаны в разделе с дополнительной информацией. В 206 работах было обследовано 546 458 взрослых участников. Сто семьдесят два исследования содержали данные по Северной Америке (83,5%), 20 – по Европе (9,7%), 6 – по Азии (2,9%), 4 – по Австралии и Новой Зеландии (1,9%), 2 – по Южной Америке (1,0%); по одному исследованию было проведено в Африке (0,5%) и странах Карибского бассейна (0,5%). Средний возраст исследуемых составил 33,9±11,7 года, а средняя доля женщин – 35,5%. Расовый/этнический профиль выборки включенных исследований был следующим (поскольку в некоторых исследованиях участники могли указать более 1 категории, сумма процентных долей не равна 100%): белые (58,3%), темнокожие (26,1%), латиноамериканцы (17,6%), азиаты (13,3%), коренные американцы (12,1%), смешанные (8,3%), другие неуточненные (11,1%). Средний балл качества исследования составил 7,4 (диапазон 3–11; см. дополнительную информацию).

Анализ воронкообразных диаграмм выявил признаки публикационного смещения только для категории 0 НДО (см. дополнительную информацию). Анализ чувствительности результатов к смещению (методом «исключения одного наблюдения») выявил небольшое количество случаев,

влияющих на точность анализа; поэтому результаты всех исследований использовались для окончательного метаанализа и анализа модерирующих факторов.

В Таблице 1 приведены общие усредненные метааналитические пропорции распространности для пяти уровней НДО, а также прогнозируемые усредненные пропорции распространности НДО при различных уровнях категориальных и количественных опосредующих факторов. Диаграммы «forest plot» для каждой категории НДО представлены на Рисунках 2 (0 НДО) и 3 (4+ НДО), а также в справочной информации.

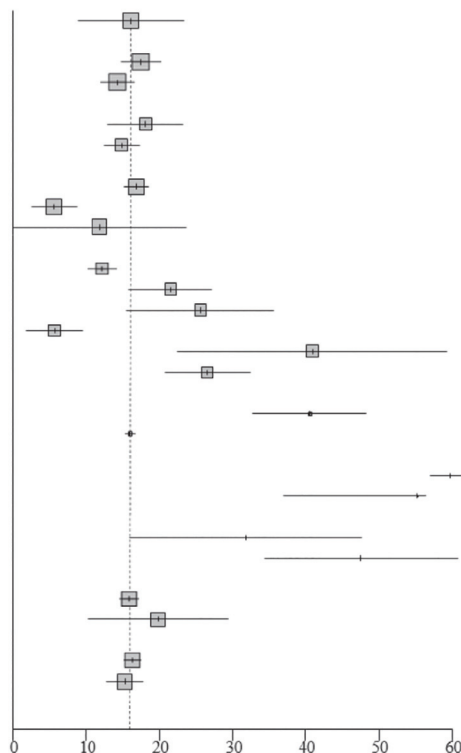
Суммарные данные о распространности пяти различных уровней НДО были получены на основе 208 уникальных выборок взрослых и могут быть обобщены следующим образом: 39,9% (95% ДИ: 29,8–49,2) – отсутствие НДО; 22,4% (95% ДИ: 14,1–30,6) – один вид НДО; 13,0% (95% ДИ: 6,5–19,8) – два фактора НДО; 8,7% (95% ДИ: 3,4–14,5) – три фактора НДО; и 16,1% (95% ДИ: 8,9–23,5) – четыре и более факторов НДО.

Неоднородность между исследованиями была умеренной по показателям распространности для отсутствия НДО ( $\tau=24,3\%$ ; 95% ДИ: 21,9–27,2) и четырех и более факторов НДО ( $\tau=23,4\%$ ; 95% ДИ: 21,1–26,2), тогда как для распространности случаев с одним фактором НДО ( $\tau=10,9\%$ ; 95% ДИ: 9,9–12,2), двух НДО ( $\tau=7,8\%$ ; 95% ДИ: 7,1–8,7) и тремя факторами НДО ( $\tau=9,5\%$ ; 95% ДИ: 8,6–10,6) она была небольшой.

Соотношения показателей распространности пяти различных уровней НДО с различными значениями категориальных и количественных модераторов представлены в Таблице 2. Были получены убедительные доказательства того, что распространность 4+ НДО была существенно выше в группах населения с низким уровнем дохода по сравнению с группами со средним и высоким уровнем дохода (соотношение: 1,21; 95% ДИ: 1,15–1,28); у лиц, не имеющих жилья (соотношение: 1,38; 95% ДИ: 1,35–1,41); у лиц



	% 4+ НДО (95% ДИ)
Средний показатель	16.1 (8.9-23.5)
Пол при рождении	
Женщины	17.5 (14.7-20.6)
Мужчины	14.3 (12.0-16.6)
<b>Возраст</b>	
Ниже среднего	18.1 (13.3-23.5)
Выше среднего	14.9 (12.3-17.7)
<b>Регион</b>	
Северная Америка	16.9 (15.4-18.6)
Европа	5.6 (2.9-9.0)
Другие	11.3 (0.5-25.2)
<b>Расово-этническая принадлежность</b>	
Белые	12.1 (10.2-14.2)
Темнокожие	21.5 (16.2-27.5)
Латиноамериканцы	25.6 (20.7-30.8)
Азиаты	5.6 (2.4-10.2)
Индийцы/коренные американцы	40.8 (23.1-59.8)
Представители всех групп национальных меньшинств	26.6 (21.0-32.6)
<b>Уровень дохода семьи</b>	
Низкий	40.5 (32.9-48.4)
От среднего к высокому	16.0 (15.4-16.7)
<b>Неблагоприятные факторы:</b>	
Отсутствие жилья	59.7 (56.8-62.4)
Злоупотребление психоактивными веществами/зависимость	55.2 (45.5-64.8)
<b>Факты:</b>	
Совершения правонарушений/преступлений	31.8 (17.0-48.8)
Наличия психических расстройств	47.5 (34.4-60.7)
<b>Метод оценки</b>	
Опросник	15.8 (14.5-17.1)
Другие методы	19.8 (11.1-30.2)
Study quality – Качество исследований	
Below average – Ниже среднего	16.3 (15.1-17.6)
Above average – Выше среднего	15.3 (12.8-17.9)



**Рисунок 3.** Диаграмма «forest plot» распространенности четырех и более видов неблагоприятного детского опыта (НДО). Общий средний показатель распространенности 4+ НДО представлен рядом со средним показателем распространенности 4+ НДО для различных уровней категориальных модерирующих факторов, а также ниже и выше средних значений количественных опосредующих факторов. Значения погрешности составляют 95% ДИ.

с психическими расстройствами (соотношение: 1,27; 95% ДИ: 1,17–1,39), злоупотреблявших психоактивными веществами или страдающих зависимостью (соотношение: 1,34; 95% ДИ: 1,26–,43). Также были получены убедительные доказательства того, что распространенность 0 НДО была существенно ниже у лиц из малообеспеченных семей (соотношение: 0,85; 95% ДИ: 0,82–0,88), не имеющих жилья (соотношение: 0,80; 95% ДИ: 0,78–0,82), а также у лиц с психическими расстройствами (соотношение: 0,82; 95% ДИ: 0,79–0,86), злоупотреблявших психоактивными веществами либо страдавших зависимостью (соотношение: 0,83; 95% ДИ: 0,80–0,86).

Были получены достоверные данные о том, что распространенность 4+ НДО была выше в группах расово-этнических меньшинств, особенно при сравнении результатов исследования для людей, идентифицирующих себя как коренные американцы, с теми, кто идентифицирует себя как белые или азиаты (соотношение: 1,20; 95% ДИ: 1,05–1,37). Также были получены убедительные доказательства в пользу того, что распространенность 0 НДО была ниже в выборках лиц с судимостью (соотношение: 0,88; 95% ДИ: 0,80–0,96). Имеются некоторые свидетельства того, что распространенность 4+ НДО была выше у лиц латиноамериканского происхождения (по сравнению с лицами европейской расы) и лиц, совершавших правонарушения. Наконец, были получены некоторые данные о том, что распространенность 0 НДО была выше среди мужчин (по сравнению с женщинами) и ниже в выборках из Европы по сравнению с Северной Америкой.

Распространенность 0 или 4+ НДО может различаться в зависимости от методов оценки, однако данных в пользу этого утверждения получено мало. Убедительно выглядят доказательства того, что различия в распространенности каждой категории НДО, связанные с возрастом и качеством исследования, также незначительны.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном метаанализе 206 исследований (208 оценок распространенности), в которых приняли участие 546 458 взрослых людей из 22 стран, распространенность НДО была следующей: 39,9% – отсутствие НДО, 22,4% – один вид НДО, 13,0% – два вида НДО, 8,7% – три вида НДО и 16,1% – четыре и более видов НДО. Таким образом, шесть из десяти взрослых людей сообщают, что они столкнулись по крайней мере с одним видом НДО, а каждый шестой – с четырьмя или более.

Хотя эти данные свидетельствуют о широкой распространенности НДО, мы также обнаружили значимые различия между популяциями. В частности, были получены убедительные доказательства различий в распространенности 4+ НДО в выборках с разными социально-демографическими, экономическими и клиническими характеристиками (в частности, расовыми/этническими особенностями, уровнем дохода семьи, наличием в анамнезе у родственников психических заболеваний или злоупотребления психоактивными веществами/зависимости).

Пережитый НДО может привести к интенсивной и длительной активации стрессовых реакций, что может повлиять на развитие головного мозга, а также на когнитивное, социальное и эмоциональное функционирование в детстве. В дальнейшем могут возникать рискованные модели поведения такие как злоупотребление психоактивными веществами, что может усугубить проблемы со здоровьем в более зрелом возрасте (например, привести к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, печени и дыхательных путей; злокачественных новообразований, артериальной гипертензии, сахарного диабета) и привести к преждевременной смерти. Кроме того, исследования показывают, что НДО «впитываются» и могут передаваться следующим поколениям, тем самым закрепляя циклы нарастания риска<sup>21</sup>.

Таблица 1. Показатели распространенности для пяти уровней неблагоприятного детского опыта (НДО)						
Распространенность, % (95% ДИ)						
Модерирующие факторы	n	0 НДО	1 НДО	2 НДО	3 НДО	4+ НДО
Средний показатель	208	39,9 (29,8-49,2)	22,4 (14,1-30,6)	13,0 (6,5-19,8)	8,7 (3,4-14,5)	16,1 (8,9-23,5)
<b>Пол при рождении</b>						
Женщины	190	34,6 (29,7-39,8)	23,6 (21,5-25,8)	14,1 (12,8-15,5)	9,1 (8,1-10,2)	17,5 (14,7-20,6)
Мужчины	163	45,1 (34,5-56,6)	20,3 (16,0-25,0)	11,2 (8,5-14,3)	7,8 (6,0-9,7)	14,3 (12,0-16,6)
<b>Возраст</b>						
Ниже среднего (-1 СО)	170	33,4 (27,5-39,6)	21,2 (19,6-22,9)	14,1 (13,2-15,1)	10,5 (8,6-12,6)	18,1 (13,3-23,5)
Выше среднего (+1 СО)	170	38,0 (35,1-40,9)	23,1 (21,9-24,3)	13,2 (12,3-14,2)	9,5 (8,4-10,6)	14,9 (12,3-17,7)
<b>Регион</b>						
Северная Америка	173	38,7 (34,9-42,6)	21,8 (19,6-24,1)	12,8 (11,6-14,1)	8,7 (8,0-9,4) 16,9 (15,4-18,6)	16,9 (15,4-18,6)
Европа	21	46,7 (39,9-53,7)	25,4 (22,4-28,5)	12,0 (10,3-13,7)	7,2 (4,5-10,6)	5,6 (2,9-9,0)
Другие	14	43,7 (23,2-62,7)	23,2 (7,1-40,5)	13,6 (1,5-28,3)	8,2 (0,0-20,6)	11,3 (0,5-25,2)
<b>Расово-этническая принадлежность</b>						
Белые	149	43,4 (38,7-48,0)	23,7 (21,3-26,1)	13,2 (11,9-14,5)	8,1 (7,3-9,1)	12,1 (10,2-14,2)
Темнокожие	112	33,2 (25,7-41,1)	20,3 (17,5-23,3)	13,3 (11,2-15,7)	9,3 (7,2-11,6)	21,5 (16,2-27,5)
Латиноамериканцы	113	28,6 (21,6-36,2)	20,3 (17,0-23,8)	13,3 (11,5-15,3)	10,7 (9,0-12,6)	25,6 (20,7-30,8)
Азиаты	73	51,3 (43,0-59,6)	24,7 (22,3-27,3)	11,1 (8,3-14,2)	6,5 (4,7-8,5)	5,6 (2,4-10,2)
Индейцы/коренные американцы	61	20,6 (10,7-32,7)	11,3 (4,5-20,8)	13,3 (9,6-17,7)	12,9 (8,7-17,9)	40,8 (23,1-59,8)
Представители любой группы национальных меньшинств	148	31,2 (22,8-40,3)	18,5 (15,4-22,0)	12,2 (10,1-14,5)	9,60 (7,7-11,7)	26,6 (21,0-32,6)
<b>Уровень дохода семьи</b>						
Низкий	32	17,4 (13,3-21,9)	15,7 (12,6-19,0)	13,3 (11,9-14,7)	11,3 (9,9-12,8)	40,5 (32,9-48,4)
От среднего до высокого	15	38,2 (37,6-38,8)	23,4 (23,1-23,7)	13,4 (13,4-13,4)	8,9 (8,8-9,0)	16,0 (15,4-16,7)
<b>Социально-демографические и клинические параметры</b>						
Отсутствие жилья	7	11,6 (10,2-13,1)	9,1 (7,8-10,5)	10,0 (9,3-10,8)	9,6 (8,0-11,2)	59,7 (56,8-62,4)
Злоупотребление психоактивными веществами/зависимость	11	15,8 (13,5-18,3)	13,0 (11,4-14,8)	12,7 (1,6-13,7)	11,1 (10,1-12,1)	55,2 (45,5-64,8)
Факты совершения правонарушений/преступлений	13	22,1 (12,5-33,5)	19,7 (14,6-25,4)	13,3 (11,9-14,7)	10,2 (8,4-12,1)	31,8 (17,0-48,8)
Наличие психических расстройств	10	15,0 (11,0-19,4)	12,6 (8,4-17,5)	12,2 (9,4-15,3)	11,0 (10,0-12,0)	47,5 (34,4-60,7)
<b>Методы оценки</b>						
Опросники	186	39,9 (35,8-43,1)	22,1 (20,1-24,1)	12,8 (11,7-14,0)	8,6 (7,9-9,2)	15,8 (14,5-17,1)
Другие	15	34,3 (21,2-48,7)	20,5 (18,2-23,0)	13,1 (11,0-15,3)	9,5 (7,1-12,2)	19,8 (11,1-30,2)
<b>Качество исследований</b>						
Ниже среднего (-1 СО)	208	38,5 (37,1-39,9)	22,9 (21,7-24,1)	13,1 (12,4-13,7)	8,6 (8,2-9,1)	16,3 (15,1-17,6)
Выше среднего (+1 СО)	208	40,5 (34,0-47,2)	21,0 (18,2-24,1)	12,4 (10,6-14,4)	8,5 (7,2-9,8)	15,3 (12,8-17,9)

Однако наличие НДО не всегда предсказывает неблагоприятные исходы у переживших его лиц, особенно если они имеют безопасные, стабильные и доверительные отношения на уровне семьи или сообщества<sup>22</sup>. Например, было показано, что взаимная поддержка в сообществе смягчает связь между НДО и супружескими разногласиями, в результате чего люди с высоким уровнем НДО имели более низкий уровень супружеских разногласий при высоком уровне социальной сплоченности и поддержки<sup>23</sup>. Таким образом, защитные факторы могут ослаблять или даже ней-

трализовать последствия НДО. Проведенный нами анализ модерирующих факторов показал, что распространенность 4+ НДО была выше среди лиц, имевших в анамнезе психические заболевания, а также злоупотреблявших психоактивными веществами или страдавших зависимостью. Так, например, мы обнаружили, что 55,2% лиц, страдающих наркоманией или токсикоманией, имели 4+ НДО, в то время как распространенность 4+ НДО в общей популяции составляла 16,1%. Связь между НДО и употреблением психоактивных веществ/зависимостью может быть опосредова-

Таблица 2, Факторы, модулирующие уровень распространенности пяти уровней неблагоприятного детского опыта (НДО)					
Соотношение (95% ДИ)					
Модерирующие факторы	0 НДО	1 НДО	2 НДО	3 НДО	4+ НДО
Пол при рождении	1,08 (0,99-1,17) ↑	0,97 (0,93-1,01)	0,97 (0,95-1,00)	0,99 (0,97-1,01)	1,03 (1,00-1,06)
Возраст	1,03 (0,98-1,09)	1,02 (1,00-1,03)	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,97-1,01)	0,97 (0,93-1,02)
Регион					
Северная Америка	0,97 (0,91-1,04)	0,99 (0,96-1,02)	1,00 (0,98-1,01)	1,01 (0,99-1,02)	1,05 (1,02-1,09)
Европа	1,03 (0,95-1,12)	1,02 (0,99-1,06)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,03)	0,95 (0,91-0,99)
Европа / Северная Америка	1,06 (1,00-1,12)	1,03 (1,00-1,06)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,02)	0,90 (0,87-0,93) ↓
Расовые/этнические меньшинства					
Темнокожие	0,95 (0,89-1,02)	0,99 (0,96-1,02)	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,05 (1,00-1,10)
Латиноамериканцы	0,91 (0,85-0,97) ↓	0,99 (0,95-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,02 (1,01-1,04)	1,09 (1,04-1,14) ↑
Азиаты	1,07 (0,97-1,18) ↑	1,05 (1,01-1,09)	1,00 (0,96-1,03)	0,98 (0,96-1,01)	0,89 (0,85-0,94) ↓
Индейцы/коренные американцы	0,88 (0,80-0,96) ↓	0,91 (0,84-0,98) ↓	1,00 (0,94-1,04)	1,04 (1,00-1,08)	1,20 (1,05-1,37) ↑
Любая группа национальных меньшинств	0,92 (0,85-0,99) ↓	0,96 (0,93-0,99)	0,99 (0,97-1,01)	1,01 (0,99-1,03)	1,13 (1,08-1,19) ↑
Уровень дохода семьи	0,85 (0,82-0,88) ↓	0,94 (0,91-0,96)	1,00 (0,99-1,01)	1,02 (1,01-1,04)	1,21 (1,15-1,28) ↑
Социально-демографические и клинические параметры					
Отсутствие жилья	0,80 (0,78-0,82) ↓	0,89 (0,88-0,91) ↓	0,98 (0,96-0,99)	1,01 (0,99-1,03)	1,38 (1,35-1,41) ↑
Злоупотребление психоактивными веществами / зависимость	0,83 (0,80-0,86) ↓	0,93 (0,91-0,95)	1,00 (0,99-1,01)	1,02 (1,01-1,03)	1,34 (1,26-1,43) ↑
Факты совершения правонарушений/преступлений	0,88 (0,80-0,96) ↓	0,98 (0,94-1,03)	1,00 (0,99-1,02)	1,02 (1,00-1,03)	1,14 (1,01-1,28) ↑
Наличие психических расстройств	0,82 (0,79-0,86) ↓	0,92 (0,88-0,96) ↓	0,99 (0,97-1,02)	1,02 (1,01-1,03)	1,27 (1,17-1,39) ↑
Метод оценки	1,04 (0,93-1,15)	1,01 (0,99-1,04)	1,00 (0,98-1,02)	0,99 (0,97-1,02)	0,97 (0,89-1,05)
Качество исследования	1,01 (0,97-1,06)	0,99 (0,96-1,01)	0,99 (0,98-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,97-1,02)
Стрелками указаны эффекты, для которых вероятность существенной и незначительной модулирующей ассоциации была соответственно >25% и <95%. Жирным шрифтом выделены эффекты, для которых вероятность существенной и незначительной модулирующей ассоциации составляет соответственно >95% и <5%. Для показателя «пол» уровень распространенности среди мужчин был поделен на показатель распространенности среди женщин. Для показателя «возраст» распространенность исследований с показателями выше среднего (в среднем: +1 СО) была поделена на распространенность исследований с показателями ниже среднего (в среднем: -1 СО). Для показателя «регион» уровень распространенности для исследований в странах Северной Америки или Европы был поделен на показатель в других регионах, а показатель распространенности для исследований в Европе делился на уровень для исследований в Северной Америке. Значения распространенности для каждой из групп меньшинств делились на значения распространенности для представителей белой расы. Показатель распространенности для выборки из семей с низким доходом делился на показатель для выборки из семей со средним и высоким доходом. Показатель распространенности для групп лиц, не имеющих жилья, злоупотребляющих психоактивными веществами или зависимых от них, имеющих в анамнезе психические заболевания или факты совершения правонарушений/преступлений, делился на показатель для лиц без подобных характеристик. Распространенность для исследований НДО, проводившихся с использованием опросника, делилась на таковую для исследований, в которых применялись другие методики. Что касается показателя «качество исследования», то распространенность для исследований с показателями выше среднего (в среднем: +1 СО) делилась на распространенность для исследований с показателями ниже среднего (в среднем: -1 СО).					

на эмоциональной дисрегуляцией<sup>24</sup>. Кроме того, злоупотребление психоактивными веществами и зависимость являются известными поведенческими механизмами, посредством которых НДО способствует вовлечению в криминальную активность<sup>25</sup>. Существуют как прямые, так и косвенные пути, по которым ранний неблагоприятный опыт может влиять на психическое здоровье и нарушения социального функционирования во взрослой жизни. Для выявления возможных вмешательств, приводящих к более благоприятным исходам, необходимы дополнительные исследования, направленные на уточнение этих путей влияния.

Анализ модулирующих факторов также показал, что распространенность 4+ НДО была выше в выборках лиц, не имеющих жилья (59,7%), что согласуется с недавними данными Liu et al.<sup>8</sup> Более того, в среднем распространенность 4+ НДО в выборках представителей белой расы составила 12,1%, тогда как соответствующие показатели в выборках

чернокожих (21,5%), латиноамериканцев (25,6%) и коренных американцев (40,8%) были существенно выше. Помимо НДО, представители национальных меньшинств в западных странах также сталкиваются с историческим, структурным и экономическим неравенством, угнетением, дискриминацией и нищетой, которые могут закреплять НДО и запускать циклы неблагоприятных тенденций между поколениями<sup>7</sup>. Будущие исследования должны быть направлены на изучение этих различий в НДО, что может дать ценную информацию о здоровье населения.

Единообразие методов оценки НДО было нашим обязательным требованием и является преимуществом данного систематического обзора и метаанализа. Методологическая целостность послужила основой для достоверного количественного обобщения и надежной оценки распространенности НДО во многих исследованиях, а также для проведения расширенного анализа модулирующих факторов. Однако для обеспечения согласованности мы включали в

анализ только те исследования, в которых использовался 8- или 10-пунктовый опросник НДО ( $\pm 2$  пункта). Несмотря на то что в подавляющем большинстве исследований НДО использовались эти две версии, исключение работ, где использовались версии  $< 6$  или  $> 12$  пунктов, является методологической необходимостью, но все же его можно отнести к ограничениям данного обзора.

Следует упомянуть и о других ограничениях, связанных с репрезентативностью выборок. Хотя включенные в обзор исследования были проведены в 22 странах на всех континентах, большинство из них были проведены в Северной Америке и Европе ( $> 90\%$ ). Таким образом, для обеспечения большей точности оценок распространенности НДО необходимы дальнейшие исследования в Азии, Австралии/Новой Зеландии, Южной Америке, странах Карибского бассейна и Африки. Кроме того, в странах с низким и средним уровнем дохода таких исследований было проведено мало, при этом распространенность НДО 4+ крайне вариabельна (от 6,75% до 88,31%). В этих странах необходимо проводить больше исследований, посвященных НДО, и изучать их последствия в контексте глобальных исследований в области здравоохранения.

Кроме того, число исследований по оценкам распространенности НДО в группах, включающих представителей сексуальных меньшинств – лесбиянок, геев, бисексуалов, трансгендеров, квилов, интерсексуалов, асексуалов и бигендеров (LGBTQIA2+), – было явно недостаточно. Поэтому следует поддерживать и приветствовать новые исследования по НДО в этой группе, такие как были недавно опубликованы в данном журнале<sup>26</sup>, для дальнейшего изучения гендерной и половой идентификации как потенциальных модераторов воздействия неблагоприятного опыта в детском возрасте.

Работа по снижению влияния НДО направлена на выявление такого опыта при взаимодействии с пациентами в рамках рутинного медицинского обследования. Однако существует ряд предостережений относительно скрининга на наличие НДО, в особенности при непродолжительных встречах с пациентами и ограниченности ресурсов<sup>27</sup>. Рекомендуется, в частности, проводить скрининг по НДО по желанию пациентов, чтобы они могли сами выбирать темы для обсуждения, а также проводить скрининг с использованием методов, применяющихся в работе с травмой<sup>28</sup>.

Использование соответствующих методов требует вовлечения персонала, который чутко реагирует на воздействии неблагоприятного опыта, понимает, как проявляются признаки и симптомы «токсичного» стресса, включает знания об НДО и его последствиях в свою практику и может предотвратить ретравматизацию (например, при нарушении доверия к специалисту или обесценивании данного опыта)<sup>28</sup>. Клиницисты должны уделять особое внимание сложным проблемам, которые нередко сопровождают оказание помощи при наличии опыта травмы, включая системную дискриминацию, расизм и отношение общества к нетрадиционной идентичности<sup>29</sup>. Недавнее исследование показало<sup>30</sup>, что внедрение практик, основанных на работе с травмой, в родильных домах, ассоциируется с меньшим количеством интранатальных осложнений и снижением рисков для здоровья новорожденных. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности практик, основанных на работе с травмой, в различных контекстах, например, в детских учреждениях, школах и в правоохранительной системе.

В заключение следует отметить, что НДО широко распространен, представляет собой угрозу благополучию личности и процветанию общества и должен являться одним из ключевых приоритетов общественного здравоохранения. В настоящее время в мире предпринимается ряд усилий по предотвращению НДО и смягчению его последствий. Важ-

нейшее значение имеют профилактические меры: внедрение универсальной стратегии, направленной на оптимизацию раннего развития ребенка.

Официальная статистика подтверждает, что низкий уровень социальных и материальных ресурсов в семьях является одним из наиболее достоверных предикторов жестокого обращения с детьми<sup>31</sup>. Поэтому социальные программы, направленные на сокращение неравенства в доходах и повышение уровня социального обеспечения, обеспечение доступного образования, по возможности – предоставление более высокооплачиваемой работы, а также меры по поддержке родительства (например, оплачиваемый отпуск по уходу за ребенком, расширение возможностей удаленной работы), могут способствовать смягчению коллективного воздействия неблагоприятного опыта в детстве.

Что касается специфической профилактики, то необходимо внедрять и расширять масштабы применения вмешательств с доказанной эффективностью, направленных на предотвращение последствий жестокого обращения с детьми. Программы посещения на дому и тренингов для родителей, особенно в семьях с высоким риском, считаются эффективным средством предотвращения домашнего насилия и жестокого обращения с детьми.

Таким образом, долгосрочные результаты с наибольшей вероятностью могут быть достигнуты путем внедрения комплексных стратегий, включающих универсальные и специализированные подходы к профилактике жестокого обращения в семье.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Данное исследование финансировалось Alberta Children's Hospital Research Foundation, Mathison Centre for Mental Health, Owerko Centre, Faculty of Arts и Cumming School of Medicine Calgary University, а также анонимным спонсором. Авторский коллектив благодарит С. Nickel, осуществлявшую поиск литературы. Дополнительная информация по данному исследованию доступна на сайте <https://osf.io/bhcd4>.

#### Библиография

1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
2. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e356-66.
3. Hughes K, Ford K, Bellis MA et al. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e848-57.
4. Merrick MT, Ford DC, Ports KA et al. Prevalence of adverse childhood experiences from the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 states. *JAMA Pediatr* 2018;172:1038-44.
5. Nurius PS, Green S, Logan-Greene P et al. Stress pathways to health inequalities: embedding ACEs within social and behavioral contexts. *Int Public Health J* 2016;8:241-56.
6. Mersky JP, Choi C, Plummer Lee C et al. Disparities in adverse childhood experiences by race/ethnicity, gender, and economic status: intersectional analysis of a nationally representative sample. *Child Abuse Negl* 2021;117:105066.
7. Assini-Meytin LC, Fix RL, Green KM et al. Adverse childhood experiences, mental health, and risk behaviors in adulthood: exploring sex, racial, and ethnic group differences in a nationally representative sample. *J Child Adolesc Trauma* 2022;15:833-45.
8. Liu M, Luong L, Lachaud J et al. Adverse childhood experiences and related outcomes among adults experiencing homelessness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e836-47.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6: e1000097.
10. National Heart, Lung and Blood Institute. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 2014.



11. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY et al. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:974.
12. Barendregt JJ, Doi SA. *MetaXL user guide: Version 5.3*. Sunrise Beach: Epi-Gear International Pty Ltd, 2022.
13. Higgins JPT. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158-60.
14. Gelman A. Scaling regression inputs by dividing by two standard deviations. *Stat Med* 2008;27:2865-73.
15. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. London: Routledge, 2013.
16. Hopkins WG. Individual responses made easy. *J Appl Physiol* 2015;118:1444-6.
17. Cumming G. The new statistics: why and how. *Psychol Sci* 2013;25:7-29.
18. Hopkins WG. Replacing statistical significance and non-significance with better approaches to sampling uncertainty. *Front Physiol* 2022;13:962132.
19. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. New York: Oxford University Press, 2012.
20. Patsopoulos NA, Evangelou E, Ioannidis JPA. Sensitivity of between-study heterogeneity in meta-analysis: proposed metrics and empirical evaluation. *Int J Epidemiol* 2008;37:1148-57.
21. Madigan S, Wade M, Plamondon A et al. Maternal adverse childhood experience and infant health: biomedical and psychosocial risks as intermediary mechanisms. *J Pediatr* 2017;187:282-9.e281.
22. Schofield TJ, Lee RD, Merrick MT. Safe, stable, nurturing relationships as a moderator of intergenerational continuity of child maltreatment: a meta-analysis. *J Adolesc Health* 2013;53(Suppl. 4):S32-8.
23. Madigan S, Wade M, Plamondon A et al. Neighborhood collective efficacy moderates the association between maternal adverse childhood experiences and marital conflict. *Am J Community Psychol* 2016;57:437-47.
24. Espeleta HC, Brett EI, Ridings LE et al. Childhood adversity and adult health-risk behaviors: examining the roles of emotion dysregulation and urgency. *Child Abuse Negl* 2018;82:92-101.
25. Weber S, Lynch S. Understanding the relations among adverse childhood experiences (ACE), substance use, and reoffending among detained youth. *Child Abuse Neglect* 2021;120:105211.
26. Andresen JB, Graugaard C, Andersson M et al. Adverse childhood experiences and mental health problems in a nationally representative study of heterosexual, homosexual and bisexual Danes. *World Psychiatry* 2022;21:427-35.
27. Racine N, Killam T, Madigan S. Trauma-informed care as a universal precaution: beyond the Adverse Childhood Experiences Questionnaire. *JAMA Pediatr* 2020;174:5-6.
28. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. SAMHSA's concept of trauma and guidance for a trauma-informed approach. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
29. Cénat JM. Complex racial trauma: evidence, theory, assessment, and treatment. *Perspect Psychol Sci* 2023;18:675-87.
30. Racine N, Ereyi-Osas W, Killam T et al. Maternal-child health outcomes from pre- to post-implementation of a trauma-informed care initiative in the pre- natal care setting: a retrospective study. *Children* 2021;8:1061.
31. van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Coughlan B et al. Annual Research Review: Umbrella synthesis of meta-analyses on child maltreatment antecedents and interventions: differential susceptibility perspective on risk and resilience. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:272-90.

DOI:10.1002/wps.21122

# Как вычислительная психиатрия может продвинуть понимание и лечение обсессивно-компульсивного расстройства

Fradkin I, Simpson HB, Dolan RJ, Huppert JD. How computational psychiatry can advance the understanding and treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry*. 2023;22(3):472-473. doi:10.1002/wps.21116

Поведенческий «репертуар» пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) часто кажется загадочным и иррациональным. Например, пациент с ОКР, который только что запер дверь, может неоднократно возвращаться и проверять, заперта ли она. Точно так же пациент может мыть и перемывать руки, ожидая смутного «правильного» ощущения, прежде чем решит остановиться.

Для объяснения таких симптомов было предложено множество моделей. Основные теории происхождения компульсивных действий утверждают, что они вызваны попыткой уменьшить ощущение потенциальной угрозы или тревогу. Подобные теории проистекают из сообщений пациентов о навязчивой озабоченности катастрофическими сценариями, даже если они кажутся нелепыми и невероятными. Другие, не менее убедительные теории, утверждают, что компульсии связаны не с достижением какой-либо конкретной цели, а скорее с трудностью прекращения повторяющегося, привычного поведения<sup>1</sup>. Последние наблюдения основаны главным образом на однообразном выполнении пациентами нейропсихологических задач, но их роль в симптомах и переживании в реальной жизни изучена не так глубоко. Поскольку эти (и другие) теории ссылаются на различные допущения и методы, они редко формально сравниваются друг с другом, не говоря уже об их интеграции. Более того, остается неясным, каким образом такие теоретические дебаты могут конструктивно способствовать пониманию и совершенствованию фармакологических и психосоциальных методов лечения ОКР.

Одним из способов выхода из этого тупика является определение *механизма*, связывающего воедино симптомы, выполнение нейрокогнитивных задач и действие существующих методов лечения. Это главная цель области вычислительной психиатрии<sup>2</sup>. Вычислительная модель ОКР могла бы сначала задать вопрос<sup>2,3</sup>: какие вычисления обычно выполняет мозг для решения повседневных задач, таких как принятие решения прекратить мыть руки или проверять, заперта ли дверь? Один класс моделей, основанный на принципах байесовского метода, подчеркивает важную роль ожиданий и предсказаний<sup>3,4</sup>. Например, запирая свою дверь, вы полагаетесь не только на сенсорную информацию (видите, слышите и ощущаете щелчок), но и на предсказание о том, что запирающие двери определяет, что она заперта и останется таковой до тех пор, пока кто-нибудь ее не отперет. Эта необходимость делать вывод о фактических последствиях действия на основе его ожидаемых результатов еще более очевидна в случае мытья рук. Учитывая, что у нас нет надежных сенсорных доказательств отсутствия (или присутствия) микробов, мы, тем не менее, делаем вывод о том, что наши руки чисты и продезинфицированы, исходя из простого факта, что мы их только что помыли.

Последствия неспособности полагаться на такие прогнозы «сверху вниз», скорее всего, будут включать в себя преувеличенную необходимость многократной проверки фактического достижения цели таких действий. Более того, это естественным образом может привести к восприятию мира как нестабильного и непредсказуемого, что также объясняет чрезмерную озабоченность пациентов с ОКР катастрофическими сценариями. Этот механистический взгляд также позволяет связать подобные симптомы и пе-

реживания с поведением пациентов во время нейрокогнитивных задач, требующих интеграции предсказаний и сенсорных данных<sup>3,5,6</sup>.

В дополнение к объяснению того, как люди в целом интегрируют предсказания и сенсорную информацию для планирования и выводов о последствиях своего поведения, байесовская структура также дает представление о том, почему люди иногда упорно продолжают делать то, к чему они привыкли, независимо от последствий<sup>4</sup>, и почему пациенты с ОКР, по всей видимости, более склонны к этому<sup>1,3</sup>. Основная идея заключается в том, что люди полагаются на привычки, особенно когда они не могут надежно предсказать результаты того или иного действия<sup>4</sup>. Таким образом, повторяющийся, привычный характер некоторых компульсий (и некоторых видов поведения, демонстрируемого пациентами при выполнении нейрокогнитивных задач) может отражать компенсаторный механизм, позволяющий пациентам избегать неопределенности и нерешительности<sup>3</sup>.

Этот механистический, вычислительный взгляд позволяет нам интегрировать различные, на первый взгляд противоречивые, объяснения ОКР. Компульсии могут быть как попытками уменьшить завышенную угрозу, так и проявлениями негибких привычек. Обе исходные причины явления проистекают из одного и того же основного нарушения (ненадежных прогностических моделей), и их дифференциация становится вопросом контекста (например, некоторые условия способствуют формированию привычки больше, чем другие), а не теоретической позиции.

Этот взгляд также имеет важные последствия для лечения. В принципе, это может позволить клиницистам выйти за рамки классического вопроса о том, что работает для кого, и спросить, что работает для кого, *для чего и когда*. Например, недавнее исследование показало, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) уменьшают трудности пациентов с поддержанием прогностической модели своих действий и их последствий<sup>7</sup>. Вычислительная модель может объяснить, как это помогает уменьшить навязчивые идеи и компульсии. Однако после достаточного количества времени и повторений некоторые компульсии могут достичь переломного момента, что делает их настолько глубоко укоренившимися, что они больше не поддерживаются только этим основным нарушением. Такие компульсии также могут быть менее чувствительны к когнитивным вмешательствам, направленным на то, чтобы убедить пациента, что никакого вреда не будет, если компульсивное действие не будет выполнено. Поскольку привычные компульсии и компульсии, не основанные на привычках, могут одновременно возникать у одного и того же пациента, такие вмешательства могут облегчить одни симптомы, но не другие. Поведенческий тест на «обесценивание результата»<sup>1</sup> может помочь в дифференциации: например, желание проверить дверь, сохраняющееся даже при виде того, что она заперта, может подразумевать навязчивую идею, основанную на привычке. Эта динамичная концептуализация компульсий также подчеркивает важность ранних вмешательств, направленных на предотвращение преобразования компульсий, направленных на достижение результата, в компульсии, основанные на при-

вычке. В целом, эти соображения служат для того, чтобы подчеркнуть необходимость проведения дополнительных исследований, рассматривающих, насколько эффективны различные терапевтические вмешательства при компульсиях, возникающих из-за различных предполагаемых исходных причин.

Преимущество вычислительного подхода также заключается в том, что он позволяет исследователям выполнять компьютерное моделирование того, как воздействие на ключевые факторы может повлиять на конкретную патологическую динамику, что, в свою очередь, может предложить направление для инновационных целенаправленных вмешательств. Например, полное прекращение компульсий может оказаться невыносимым для многих пациентов. Моделирование может быть использовано для изучения того, возможно ли привести пациента к периодическому избеганию компульсии<sup>3</sup> или расширить разнообразие способов ее выполнения, уменьшить влияние доминирующей привычки и повысить поведенческую гибкость. Аналогично, клиническая практика подчеркивания вреда, причиняемого определенным компульсивным поведением, также подтверждается симуляциями<sup>3</sup>. Таким образом, компьютерное моделирование может эффективно выявлять эффекты и механизмы различных потенциальных вмешательств. Затем эти предсказания могут быть проверены в контролируемых экспериментальных условиях (например, путем внедрения различных микровмешательств в простые задачи принятия решений) и впоследствии преобразованы в персонализированные вмешательства *in vivo*, прокладывая путь к точному психиатрическому подходу к лечению ОКР.

В общем и целом, подход вычислительной психиатрии способствует большей интеграции взглядов клиницистов и фундаментальных исследователей, позволяя проверить, ис-

пользуя четкие фальсифицируемые модели, интуитивное клиническое представление о том, что симптомы могут меняться во времени и в различных условиях<sup>2</sup>. В конечном счете, вычислительные модели направлены на повышение качества диагностики и лечения.

**Isaac Fradkin<sup>1,2</sup>, Helen Blair Simpson<sup>3,4</sup>, Raymond J. Dolan<sup>1,5,6</sup>, Jonathan D. Huppert<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> London Centre for Computational Psychiatry and Ageing Research, Max Planck University College, London, UK; <sup>2</sup> Department of Psychology, Hebrew University, Jerusalem, Israel; <sup>3</sup> Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>4</sup> New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; <sup>5</sup> Wellcome Trust Centre for Human Neuroimaging, University College London, London, UK; <sup>6</sup> State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing, China

Перевод: Волкова Ирина Викторовна, г. Москва

Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Gillan CM, Robbins TW, Sahakian BJ et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26:828-40.
2. Adams RA, Huys QJM, Roiser JP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:53-63.
3. Fradkin I, Adams RA, Parr T et al. *Psychol Rev* 2020;127:672-99.
4. Friston K, FitzGerald T, Rigoli F et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:862-79.
5. Fradkin I, Ludwig C, Eldar E et al. *PLoS Comput Biol* 2020;16:e1007634.
6. Sharp P, Dolan R, Eldar E. *Psychol Med* 2023;53:2095-105.
7. Marzuki AA, Vaghi MM, Conway-Morris A et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; 63:1591-601.

DOI:10.1002/wps.21116

## Систематические ошибки смещения внимания при тревоге и депрессии: текущее состояние и клинические соображения

De Houwer J, Koster EHW. **Attentional biases in anxiety and depression: current status and clinical considerations.** *World Psychiatry.* 2023;22(3):473-474. doi:10.1002/wps.21117

Согласно когнитивным моделям тревоги и депрессии, эти состояния характеризуются негативными смещениями внимания, т. е. повышенным или преувеличенным вниманием к негативной информации, связанной с расстройством. Эти смещения рассматриваются не просто как феномены, коррелирующие с этими расстройствами, но предполагается, что они играют важную роль в их развитии и поддержании.

Считается, что факторы темперамента, такие как нейротизм, влияют на когнитивные процессы (например, внимание, интерпретацию информации и память) таким образом, что негативная информация становится приоритетной. Это что может повысить риск развития тревожных расстройств<sup>1</sup>. Аналогичным образом, считается, что депрессия ассоциирована с трудностями в переключении внимания с негативной информации и мыслей, что может играть ключевую роль в формировании устойчивого негативного мышления и аффекта<sup>2</sup>. Основываясь на этих концепциях, были разработаны методы оценки искажений внимания и их роли в психопатологии. Также в последнее время были разработаны методы исправления этих искажений.

Наиболее распространенными методами оценки искажений являются когнитивно-экспериментальные задания, в ко-

торых поведенческие данные (например, время реакции) используются для определения того, отдадут ли участники предпочтение негативному предъявлению по сравнению с нейтральным или позитивным. Например, при применении пробы с точкой испытуемым предъявляются два разделенных в пространстве стимула на короткий промежуток времени (500 мс). Один из этих стимулов отрицательный (негативное слово или изображение), в то время как другой нейтральный. После исчезновения этих стимулов на месте, ранее занимаемом отрицательным или нейтральным стимулом, сразу же появляется небольшая точка. Скорость обнаружения точки позволяет сделать вывод о том, на что люди обратили внимание (например, более быстрая реакция на точки, появляющиеся на месте отрицательные стимулы, указывает на смещение внимания в сторону этих стимулов).

Данные метаанализов подтверждают связь между систематическими ошибками внимания и выраженностью тревоги и депрессии<sup>3</sup>. Однако в этой эмпирической работе есть некоторые несоответствия<sup>4</sup>, отчасти из-за неоднозначных психометрических свойств некоторых поведенческих проб. Это ограничения привели к появлению исследований, в ходе которых либо проводится отслеживание глаз (например,

фиксация взгляда и продолжительность), либо исследуются психофизиологические маркеры внимания (например, вызванные событиями потенциалы). Эти показатели позволяют более надежно отслеживать внимание и легче оценивать процессы, связанные с вниманием, по мере их развития с течением времени.

Несмотря на большое количество исследований, по-прежнему существуют разногласия относительно точной природы систематических ошибок смещения внимания, а также споры о том, какие наиболее часто используемые показатели адекватно отражают динамическую природу этих искажений (например, колебания ориентации внимания к информации, связанной с расстройством, и от нее<sup>5</sup>). Развитию исследований в данной области также препятствовал преобладающий акцент на визуальном внимании к внешним стимулам, в то время как многие из важных для тревоги и депрессии стимулов могут быть внутренними (чувства и мысли).

Существует также обширная литература о механизмах, с помощью которых систематические ошибки смещения внимания могут способствовать развитию тревоги и депрессии. Например, в проспективных исследованиях более высокий уровень систематических ошибок смещения внимания к негативной информации предсказывал повышение реакции на стресс, устойчиво сниженное настроение и более высокий уровень стойкого негативного образа мышления<sup>2</sup>, что, в свою очередь, могло привести к появлению симптомов тревоги и депрессии. Таким образом, смещение внимания может быть ключевым когнитивным механизмом доменов «устойчивая угроза» и «потеря» в систематике Research Domain Criteria (RDoC), которые имеют непосредственное отношение к тревоге и депрессии<sup>6</sup>.

Дебаты о причинно-следственной связи систематических искажений внимания на психопатологию также подогревались результатами исследований с использованием метода коррекции приоритетов внимания (attentional bias modification, ABM), то есть процедур, предназначенных для коррекции систематических ошибок смещения внимания. Наиболее часто используемой процедурой является модифицированная проба с точкой, в которой точка почти всегда появляется на месте нейтральной информации и редко – на месте отрицательной. Таким образом, чтобы быстро отреагировать на пробу, человек должен научиться подавлять тенденцию ориентироваться на негативную информацию. Если этот тренинг распространить на реальные жизненные ситуации, это гипотетически могло бы помочь уменьшить тревогу или депрессию. Несмотря на первоначальные обнадеживающие результаты, метаанализ показал, что эти процедуры оказывают лишь ограниченное и противоречивое влияние на смещение внимания и симптоматику<sup>7</sup>.

В ответ на эти неутешительные выводы разрабатываются концептуально и методологически новые методы коррекции систематических ошибок внимания. В частности, может использоваться механизм обратной связи, зависящий от положения взгляда. Более конкретно, людям демонстрируются экраны, на которых представлена как позитивная, так и негативная информация, например, набор слов (типа: «жизнь / моя / вечеринка / – это / беспорядок»), из которых можно построить как позитивно («моя жизнь – это вечеринка»), так и негативно окрашенные предложения («моя жизнь – беспорядок»). Отслеживание положения глаз позволяет определить, когда люди уделяют внимание преимущественно негативным словам в перемешанных предложениях, о чем им затем передается обратный сигнал. Следовательно, они будут обучаться регулировать свое внимание более адаптивными способами.

В исследовательских условиях эти процедуры показали свою эффективность в коррекции систематических ошибок внимания, что впоследствии уменьшает количество негативных руминаций и улучшает способность к позитивной переоценке информации. Имеются также предварительные

данные, свидетельствующие об эффективности онлайн- и мобильных версий этих заданий, что может помочь распространению данных методик<sup>8</sup>. Тем не менее, перед внедрением в рутинную клиническую практику требуется тщательная оценка клинической эффективности данных методик.

Компьютерные задачи с применением метода ABM являются лишь одним из способов коррекции систематических ошибок внимания в клинической практике. На самом деле существует множество других потенциально эффективных клинических вмешательств, нацеленных на связанные с расстройством процессы внимания. Например, когнитивная терапия депрессии, основанная на осознанности, и метакогнитивная терапия тревоги и депрессии содержат упражнения для коррекции смещения внимания в сторону негативной информации. Более того, некоторые теории о влиянии антидепрессантов и нейростимуляции предполагают, что одним из ключевых механизмов их действия может являться уменьшение выраженности смещения когнитивных процессов в сторону негативной информации<sup>9</sup>. Растет интерес к клиническим подходам, направленным на систематические ошибки внимания при тревоге и депрессии, учитывая их роль в развитии и поддержании данных состояний. Тем не менее, можно добиться дальнейшего прогресса с точки зрения концептуальной точности и экологической валидности. Термин «систематические ошибки внимания» по-прежнему включает в себя достаточно разнородные феномены, таких как смещение, поддержание или переключение внимания на стимулы, связанные с расстройством, и/или от них. Эти концептуальные проблемы ограничивают нашу способность точно измерять и влиять на систематические ошибки и затрудняют изучение лежащих в их основе (нейрональных) механизмов.

Более того, могут иметься существенные расхождения в оценке социального внимания в исследовательских и реальных практических условиях. Таким образом, если исследователи хотят выявить клинически значимые аспекты систематических ошибок внимания и определить их влияние на психопатологию, важнейшим шагом является «переход к реальному миру» и использование технологий для отслеживания глаз и виртуальной реальности. Применение портативных айтрекеров и других фиксирующих визуальное внимание устройств, а также технологий виртуальной реальности может оказаться ключевым в развитии терапевтических интервенций.

## Jan De Houwer, Ernst H.W. Koster

Ghent University, Ghent, Belgium

Эта статья была поддержана грантом Ghent University (BOF16/MET\_V/002). Оба автора внесли равный вклад в эту работу.

Перевод: Оганесян Зоя Сарибековна, г. Москва

Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

## Библиография

1. Eysenck MW. Anxiety: the cognitive perspective. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 1992.
2. De Raedt R, Koster EHW. Cogn Affect Behav Neurosci 2010;10:50-70.
3. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L et al. Psychol Bull 2007;133:1-24.
4. Van Bockstaele B, Verschuere B, Tibboel H et al. Psychol Bull 2014;140:682-721.
5. Zvielli A, Bernstein A, Koster EHW. Clin Psychol Sci 2015;3:772-88.
6. Gibb BE, McGeary JE, Beavers CG. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2016;171:65-80.
7. Fodor LA, Georgescu R, Cuijpers P et al. Lancet Psychiatry 2020;7:506-14.
8. Sanchez-Lopez A, van Put J, De Raedt R et al. Behav Res Ther 2019;118:110-20.
9. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Br J Psychiatry 2009;195:102-8. DOI:10.1002/wps.21117

DOI:10.1002/wps.21116



# Прогресс в понимании функциональных соматических симптомов и синдромов в свете МКБ-11 И DSM-5

Creed F. Progress in understanding functional somatic symptoms and syndromes in light of the ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry*. 2023;22(3):474-475. doi:10.1002/wps.21118

Более десяти лет прошло с того момента, как диагноз «Расстройство с соматическими симптомами» (Somatic Symptom Disorder, SSD) был добавлен в DSM-5, а в МКБ-11 было предложено включить диагноз «Расстройство телесного дистресса». Эти новые диагностические категории возникли в ответ на необходимость уйти от терминов «соматоформный» и «соматизация», которые были сочтены бесполезными и для пациентов, и для врачей.

Также было признано необходимым определить эти расстройства в позитивном ключе, а не как «необъяснимые с точки зрения соматической медицины» симптомы, что является сомнительным определением, поскольку врачи часто расходятся во мнениях о том, объясняется ли тот или иной симптом наличием соматического расстройства. Новые классификации стремятся больше полагаться на наличие конкретных психологических и поведенческих характеристик расстройств.

Принципы разработки МКБ-11 и DSM-5 существенно различались. Группа DSM-5 проводила ежемесячные встречи в рамках телеконференций и ежегодные очные встречи в течение пятилетнего периода. Этот процесс был описан как «не просто сухие академические дебаты, но активные жаркие обсуждения, подкрепленные конкретными данными»<sup>1</sup>. В отличие от этого, группа разработчиков МКБ-11 провела лишь несколько рабочих встреч, и основной акцент был сделан на уточнении формулировок диагностических требований.

Расстройство телесного дистресса в МКБ-11 представлено в описательном виде, в то время как в DSM-5 для расстройства с соматическими симптомами были разработаны конкретные практические критерии. Данный факт может частично объяснять довольно большое количество исследований данного расстройства за последние десять лет. Эмпирические исследования подтвердили надежность, валидность и клиническое значение диагноза расстройства с соматическими симптомами, что было явным прогрессом в сравнении с предыдущими диагностическими категориями<sup>2</sup>. Работ, посвященных расстройству телесного дистресса, опубликовано значительно меньше.

Распространенность расстройства с соматическими симптомами в общей популяции еще предстоит установить. Точная оценка потребует новых оценочных инструментов для скрининга расстройства в масштабных исследованиях. Был разработан опросник для измерения когнитивных, аффективных и поведенческих аспектов диагностических критериев группы В (мысли, эмоции или поведение, связанные с соматическими симптомами, с непропорциональными представлениями об их серьезности; повышенная тревога за здоровье или чрезмерные затраты времени и сил по этому поводу). Так, в одном исследовании было показано, что некоторые лица с данным диагнозом тратят до 4 часов в день на беспокойство в отношении своих соматических симптомов<sup>3</sup>. Важно отметить, что время, посвященное соматическим симптомам, оказалось независимым предиктором качества жизни, связанного с физическим здоровьем, и обращения за медицинской помощью. Другими независимыми предикторами были количество соматических симптомов, другие критерии группы В, тревога/депрессия и возраст<sup>3</sup>.

Существовали опасения относительно того, что диагноз расстройства с соматическими симптомами может устанавливаться слишком часто из-за критерия А, согласно которому достаточно всего лишь одного соматического симптома, приводящего к дистрессу и дезадаптации. Тем не менее, последние данные указывают на обратное. Критерии группы В сужают круг пациентов, которым выставляется данный диагноз. Имеется некоторое основание полагать, что критерии расстройства с соматическими симптомами соответствуют более выраженной симптоматике и степени дезадаптации, чем соответствующие критерии соматоформных расстройств в DSM-IV.

Тем не менее, группой EUROSOMA диагностические критерии группы В были расценены как «ненадежные». Взамен была предложена новая классификация «функциональных соматических расстройств», основанная исключительно на соматических проявлениях, а не на их причинах<sup>4</sup>. Данные расстройства рассматривались как занимающие «нейтральное пространство» в классификации расстройств, не относящиеся ни к соматическим, ни к психическим расстройствам<sup>4</sup>. Эта концепция подтверждается результатами недавнего исследования, показавшими, что большое количество соматических симптомов не следует рассматривать как сугубо психиатрическую проблему; стрессовые жизненные события, соматические заболевания и нейротизм оказались более значимыми предикторами, чем психические расстройства<sup>5</sup>.

Основной проблемой классификации «функциональных соматических расстройств» является то, что объединяются две отдельные, но частично пересекающиеся группы расстройств. Первая группа характеризуется большим числом беспокоящих соматических симптомов, вторая – набором специфических симптомов, которые удовлетворяют диагностическим критериям одного или нескольких функциональных соматических синдромов (например, синдрома раздраженного кишечника, синдрома хронической усталости, фибромиалгии). Большинство лиц с функциональными соматическими синдромами не имеют симптомов, удовлетворяющих критериям расстройства с соматическими симптомами. Даже при тяжелом синдроме раздраженного кишечника только около половины пациентов говорят о большом количестве соматических симптомов, и именно эта подгруппа получает максимальную пользу от психотерапии или антидепрессантов. Около половины впервые диагностированных случаев фибромиалгии отмечаются у лиц с минимальным количеством соматических симптомов. По-видимому, существуют различные факторы риска для людей с большим и малым количеством соматических симптомов<sup>6</sup>.

В недавних исследованиях особый акцент был сделан на различиях в восприятии симптомов при разных расстройствах. Полученные результаты согласуются с теорией прогностического кодирования, которая подчеркивает разделение процессов поступления соматосенсорной информации и восприятия телесных ощущений<sup>7</sup>. Например, размытые интроцептивные ощущения, судя по всему, являются особенностью функциональных соматических синдромов, в то время как более широкие погрешности восприятия поступающей информации наблюдались при расстройстве с со-

матическими симптомами. Подобные исследования в данной области могут привести к совершенствованию классификации в будущем и способствовать разработке таргетной терапии.

Недавние эпидемиологические исследования показали, что факторы риска функциональных соматических синдромов лучше всего можно понять, изучая конкретные синдромы или даже их подтипы, а не исследуя все вместе. Было обнаружено, что пациенты с фибромиалгией являются носителями существенных генетических рисков болевых синдромов, аутоиммунных расстройств и нарушений сна. Однако это не наблюдается при синдроме хронической усталости и синдроме раздраженного кишечника<sup>8</sup>. В другом исследовании было показано, что предикторы синдрома раздраженного кишечника, синдрома хронической усталости и фибромиалгии были в основном специфичны для каждого синдрома, и только четыре предиктора были общими для всех трех синдромов<sup>9</sup>. В этом исследовании наличие психического расстройства было ассоциировано только с синдромом раздраженного кишечника, но не с другими двумя синдромами. Дальнейший анализ показал, что, по-видимому, существует особая подгруппа пациентов, которые сообщают о синдроме раздраженного кишечника и при этом имеют предшествующее психическое расстройство. Судя по всему, факторы риска для данной подгруппы несколько отличаются от таковых для остальных пациентов. Изучение механизмов развития отдельных симптомов в этих подгруппах может оказаться более полезным, чем изучение синдромов в целом.

Таким образом, новые диагностические категории, введенные в DSM-5 и МКБ-11 (расстройство с соматическими симптомами и расстройство телесного дистресса), успешно отошли от определенных, основанных на «необъяснимых с точки зрения соматической медицины симптомах». Включение специфических психологических и поведенческих особенностей, по-видимому, полезно как для клинических, так и для исследовательских целей. Переход от кросс-секционных клинических исследований к популяционным

когортным оказался особенно информативным в отношении факторов риска для этой группы расстройств, подтвердив, что расстройство с соматическими симптомами и функциональные соматические синдромы представляют собой разные группы расстройств. Кроме того, когортные исследования выявили различия в факторах риска самих функциональных соматических синдромов. Менее масштабные психологические и физиологические исследования становятся более полезными, так как фокусируются на конкретных группах пациентов. Можно ожидать, что в течение следующего десятилетия наши знания о соматических симптомах и синдромах существенно расширятся.

### Francis Creed

University of Manchester, Manchester, UK

F. Creed являлся участником рабочих групп DSM-5 Somatic Symptom Disorder Working Group и ICD-11 Working Group on Bodily Distress Disorder. Дополнительную информацию можно найти на сайте: [www.interfacefhc.co.uk](http://www.interfacefhc.co.uk).

Перевод: Сизых Кирилл Игоревич, г. Санкт-Петербург

Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

### Библиография

1. Dimsdale JE, Creed F, Escobar J et al. *J Psychosom Res* 2013;75:223-8.
2. Löwe B, Levenson J, Depping M et al. *Psychol Med* 2021;52:1-17.
3. Toussaint A, Hüsing P, Kohlmann S et al. *Psychosom Med* 2021;83:164-70.
4. Burton C, Fink P, Henningsen P et al. *BMC Med* 2020;18:34.
5. Creed F. *Psychosom Med* 2022;84:1056-66.
6. Creed F. *J Psychosom Res* 2022;155:110745.
7. Wolters C, Gerlach AL, Pohl A. *PLoS One* 2022;17:e0271717.
8. Kendler KS, Rosmalen JGM, Ohlsson H et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722000526.
9. Monden R, Rosmalen JGM, Wardenaar KJ et al. *Psychol Med* 2020;52:112-20.

DOI:10.1002/wps.21118

## Кататония и ее типы: современные представления

Francis A, Mormando C. *Catatonia and its varieties: an update. World Psychiatry. 2023;22(3):476-477. doi:10.1002/wps.21119*

Кататония привлекает все большее внимание как в клинической практике, так и в текущих исследованиях. Несмотря на то что впервые ее описал Kahlbaum в 1874 году как самостоятельный синдром, Краерлин & Bleuler в начале 1900-х годов выявили ее непосредственную связь с шизофренией, и это нозологическое упущение было отражено в первых трех изданиях DSM. Fink & Taylor поддержали определение кататонии как отдельного синдрома в 1991 году, до публикации DSM-IV. Они утверждали, что кататония не является просто подтипом шизофрении и развивается при многих заболеваниях. В DSM-IV была добавлена «кататония, вызванная общесоматическим состоянием», также «кататонические черты» были определены для большого депрессивного расстройства, маниакальных и смешанных эпизодов, однако «кататонический тип шизофрении» был сохранен.

Следующий шаг в классификации был достигнут в DSM-5 под влиянием группы ученых, которые настаивали на определении кататонии как самостоятельного синдрома, заслуживающего отдельной диагностической категории. Хотя в руководстве не выделяется отдельный класс для кататонии, оно включает «кататонию, ассоциированную с другим психическим расстройством» (т. е. нарушение нейроонтогене-

за, психотические, биполярное аффективное, депрессивные и др. психические расстройства), а также «неуточненную кататонию».

Значимый прогресс связан с недавним переходом от МКБ-10 к МКБ-11. В МКБ-10 кататония кодировалась как «органическое кататоническое состояние» либо как «кататоническая шизофрения». МКБ-11 же однозначно концептуализирует кататонию как самостоятельный синдром с подтипами: «кататония, связанная с другим психическим расстройством» (подчеркивая, что синдром может возникнуть «особенно» в контексте расстройств аутистического спектра), «кататония, вызванная психоактивными веществами, включая лекарства» и «вторичный кататонический синдром» (когда симптомы расцениваются как прямое патофизиологическое следствие общесоматического состояния). Также в руководство введены характеристики вегетативных нарушений при кататонии (включая тахикардию и брадикардию, гипертензию и гипотензию, гипертермию и гипотермию).

Диагностика кататонии может быть сложной задачей, поскольку рабочие определения симптомов, хотя и доступны, недостаточно хорошо знакомы клиницистам. Кроме того, в исследовательской литературе ведутся споры о коли-

честве симптомов, необходимых для постановки диагноза. Существует два широко используемых перечня симптомов: критерии DSM-5 и Оценочная шкала кататонии Буша – Фрэнсиса (Bush – Francis Catatonia Rating Scale – BFCRS). В DSM-5 требуется по крайней мере 3 из 12 симптомов (неполный список включает ступор, каталепсию, восковую гибкость, мутизм, негативизм, застывание, манерность, стереотипии, возбуждение, гримасничанье, эхололию, эхопраксию). В руководстве недостаточно подробно описаны эти симптомы, также отсутствуют рекомендации по оценке степени тяжести. Исследование показало, что из 232 случаев кататонии, подтвержденной стандартизированной оценочной шкалой и ответом на лечение, лишь 73% соответствовали критериям DSM-5.

BFCRS содержит 23 пункта, которые были четко определены с применением стандартизованных методов. Кататония диагностируется при наличии по крайней мере двух из первых 14 пунктов (ступор и неподвижность, мутизм, фиксированный взгляд, каталепсия, гримасничанье, эхопраксия/эхололия, стереотипии, манерность, вербигерации, ригидность, негативизм, восковая гибкость, реакция отказа, возбуждение). Степень тяжести кататонии определяется путем оценки всех 23 пунктов по трехбалльной шкале. Предусмотрена стандартизированная процедура обследования. Было установлено, что шкала обладает высокой надежностью и чувствительностью к клиническим изменениям.

Проблема с DSM-5 заключается в том, что диагноз кататонии не ставится при наличии делирия. Эмпирическая основа для этого исключения не представлена, и в литературе продолжают появляться систематические сообщения о кататонии при делирии. Возможно, лучшим примером является исследование, в ходе которого была проведена проспективная оценка 136 пациентов в критическом состоянии, и было установлено, что 31% пациентов соответствовали критериям как кататонии, так и делирия при использовании критериев DSM-5, в то время как у 43% был только делирий. О каких-либо лечебных вмешательствах не сообщалось. Это исследование также помогло решить дилемму количества необходимых для постановки диагноза симптомов: чувствительность и специфичность достигли 91% после увеличения порогового значения для скрининга с 2 до 4 симптомов в BFCRS. Это важный диагностический фактор, поскольку существует потенциальная возможность снижения специфичности в таких сложных с медицинской точки зрения популяциях.

Делириозная мания – это синдром (не признанный ни в DSM-5, ни в МКБ), усугубляющий нозологическую дилемму сосуществования делирия и кататонии. Впервые этот синдром, включающий кататоническое возбуждение, делирий и психоз, описал Bell в 1849 году, вновь популяризировал его Fink в 1999 году. Формальных диагностических критериев для этого синдрома не существует, поскольку литература по диагностике и лечению делириозной мании встречается редко. Антипсихотические препараты могут ухудшить течение синдрома, и, несмотря на делирий в клинической картине, эффективны бензодиазепины, а лечение электросудорожной терапией (ЭСТ), как правило, приводит к разрешению синдрома. Отсутствует консенсус относительно того, как следует классифицировать делириозную манию: как особую форму расстройства биполярного спектра, тяжелую форму кататонии или вообще другой клинический синдром.

Существует также следующая нозологическая путаница на стыке злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) и кататонии. DSM и МКБ не относят ЗНС к вариантам или подтипам кататонии; однако многие исследователи кататонии

рассматривают ЗНС как еще один прототип злокачественной кататонии, отличающийся лишь тем, что он вызывается антагонистами дофамина. Случаи ЗНС оцениваются по шкалам кататонии и отвечают на терапию бензодиазепинами и ЭСТ. Представляется более вероятным, что ЗНС относится к тому же спектру заболеваний, что и кататония.

Как указано в МКБ-11, кататония все чаще выявляется у людей с расстройствами аутистического спектра, и недавний метаанализ показал, что этот синдром присутствует у 10,4% этих пациентов. Кататония часто не диагностируется в этой группе пациентов, поскольку определенные признаки кататонии, такие как повторяющаяся речь и поведение, бесцельная ажитация, самоповреждение и стереотипные движения – обычно трактуются как неотъемлемые проявления самого аутизма. Действительно, дифференциальная диагностика может быть затруднительной. Однако не существует проспективных исследований, отчетов и клинических обзоров, указывающих на то, что кататонию у этих пациентов можно эффективно лечить с помощью ЭСТ.

Анти-N-метил-D-аспартат рецепторный энцефалит (NMDA) – еще один синдром, при котором все чаще выявляется кататония, что вновь имеет нозологические последствия, поскольку у многих из этих пациентов наблюдается также делирий. В недавнем проспективном исследовании более 600 пациентов с вышеуказанным диагнозом кататония была выявлена в 59% случаев, а кататония с делирием – в 58% из них. Надлежащая диагностика кататонии, связанной с этим сложным нейропсихиатрическим синдромом, важна, так как у 12% пациентов в ходе этого исследования развился ЗНС после приема антипсихотических препаратов. ЭСТ, по-видимому, безопасна и эффективна в этой группе пациентов, в некоторых случаях даже без иммуномодулирующей терапии. Несмотря на многочисленные разновидности, кататония остается узнаваемым и поддающимся лечению синдромом среди многих психиатрических и медицинских состояний, при которых она наблюдается. Нозологические последствия появляющихся научных данных очевидны. Эти данные свидетельствуют о том, что кататония относится к спектру заболеваний, связанных с аффективными, психотическими расстройствами, делирием, неврологическими заболеваниями и другими медицинскими состояниями. Всем психиатрам следует ознакомиться с выявлением и лечением этого синдрома, а также его многочисленных разновидностей.

### Andrew Francis, Charles Mormando

Department of Psychiatry, Penn State Medical School, Hershey, PA, USA

Перевод: Занкишиева Карина Азновровна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

### Библиография

1. Taylor MA, Fink M. *Am J Psychiatry* 2003;160:1233-41.
2. Francis A, Fink M, Appiani F et al. *J ECT* 2010;26:246-7.
3. World Health Organization. *International classification of diseases, 11th revision.* www.who.int.
4. Mormando C, Francis A. *Int Rev Psychiatry* 2020;32:403-11.
5. Wilson JE, Niu K, Nicolson SE et al. *Schizophr Res* 2015;164:256-62.
6. Bush G, Fink M, Petrides G et al. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:129-36.
7. Wilson JE, Carlson R, Duggan MC et al. *Crit Care Med* 2017;45:1837-44.
8. Vaquerizo-Serrano J, Salazar De Pablo G, Singh J et al. *Eur Psychiatry* 2021;65:e4.
9. Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martínez M, Bayliss L et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722001027.

DOI:10.1002/wps.21119



# Диагностический инструмент оценки хикикомори (The Hikikomori Diagnostic Evaluation – HiDE): структурированная оценка патологической социальной изоляции

Teo AR, Horie K, Kurahara K, Kato TA. The Hikikomori Diagnostic Evaluation (HiDE): a proposal for a structured assessment of pathological social withdrawal. *World Psychiatry*. 2023;22(3):478-479. doi:10.1002/wps.21123

Социальные отношения лежат в основе нашей повседневной жизни и оказывают сильное влияние как на психическое здоровье отдельного человека, так и на благополучие общества в целом. Несмотря на то что социальные отношения зачастую наполняют нашу жизнь смыслом и позитивными переживаниями, у некоторых людей они могут складываться крайне неудачно. Понятие «хикикомори» является одним из наиболее ярких примеров патологической социальной изоляции.

Хикикомори привлекло внимание психиатров еще в 1990-х годах. Данный феномен характеризуется физической изоляцией в собственном доме, сопровождающейся функциональными нарушениями либо дистрессом, который вызван переживанием данной изоляции, с продолжительностью симптомов не менее 6 месяцев<sup>1,2</sup>. Несомненно, требуется отдельное изучение пациентов с хикикомори, но, тем не менее, международные исследования уже показали, что хикикомори зачастую коморбидно с другими психическими заболеваниями, в особенности с расстройством аутистического спектра и клинической депрессией.

Исследования и клиническая практика работы с пациентами, страдающими хикикомори, проводимые нашей исследовательской группой более 25 лет, внесли значительный вклад в признание<sup>3</sup> и изучение данного расстройства в разных странах и культурах. С целью стандартизации термина «хикикомори» нами было представлено его уточненное определение в 2020 году<sup>4</sup>. Сравнительно недавно хикикомори было внесено в раздел «Культура и психиатрический диагноз» в Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5)<sup>5</sup>, предположительно из-за того, что оно было впервые упомянуто и описано в Японии. Хотя это и является шагом в правильную сторону, в настоящее время существует острая необходимость в транскультуральном инструменте, который мог бы применяться клиницистами и исследователями для более глубокого изучения хикикомори и оценки его выраженности. В настоящей статье мы хотели бы представить структурированное диагностическое интервью под названием Диагностический инструмент оценки хикикомори (The Hikikomori Diagnostic Evaluation – HiDE), представляющий собой практическое руководство по сбору информации и диагностике данного расстройства.

Формат структурированного диагностического интервью применяется в работе врачей-психиатров достаточно давно. Особый интерес может вызвать вопрос, почему для оценки хикикомори требуется именно такой инструмент. Наиболее очевидная причина заключается в том, что патологическая социальная замкнутость практически не рассматривается в существующих диагностических инструментах, таких как Структурированное клиническое интервью для DSM-5 (Structured Clinical Interview for DSM-5 – SCID-5), Составное международное диагностическое интервью (Composite International Diagnostic Interview – CIDI) или Краткое международное нейропсихиатрическое интервью (Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI). Отсутствие надежных и стандартизированных инструментов оценки хикикомори препятствует развитию данной области научного знания. К тому же мы регулярно сталкиваемся с

людьми, которые стараются самостоятельно поставить себе диагноз «хикикомори» (или, наоборот, исключить его наличие), заполнив Опросник хикикомори (Hikikomori Questionnaire – HQ-25), состоящий из 25 вопросов, который является формой самоотчета о симптомах хикикомори, разработанной нами для дополнения (но не замены) клинической диагностики данного состояния<sup>6</sup>, аналогично тому, как в настоящее время могут быть использованы и другие самоопросники, такие как Шкала оценки здоровья пациента (Patient Health Questionnaire-9 – PHQ-9) и Шкала генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7 – GAD-7).

HiDE представляет собой диагностический инструмент, который проводится врачом и занимает от 5 до 20 минут в зависимости от количества утвердительных ответов (см. дополнительную информацию: полное структурированное диагностическое интервью Hikikomori Diagnostic Evaluation Interview Form – HiDE-I). Изначально HiDE был разработан для использования только в наших исследованиях. За последние 2 года оно было проведено с более чем 100 пациентами нашей научной клиники, медицинского центра в Японии, что позволило нам совершенствовать инструмент. Для минимизации систематических «ошибок памяти», большинство вопросов в HiDE сфокусированы на симптоматике за последний месяц.

В первом разделе HiDE рассматриваются ключевые признаки, необходимые для постановки диагноза «хикикомори». Вопросы количественно оценивают частоту выходов на улицу, уровень дистресса и тяжесть функциональных нарушений, связанных с патологической замкнутостью. Было обнаружено, что некоторые пациенты с хикикомори придают чрезмерное значение кратковременным и не связанным с социальным взаимодействием выходам из дома (например, для выноса мусора) и представляют такой пример в качестве доказательства выхода за пределы жилья. Поэтому мы тщательно характеризуем цель и продолжительность каждого выхода из дома. Также мы сталкивались с пациентами с хикикомори, отрицавшими наличие дистресса или функциональных нарушений, хотя при этом они признавали значительную обеспокоенность членом семьи или других людей по поводу их социальной замкнутости. Учитывая это, мы рассматриваем *беспокойство окружающих людей* как подтверждение наличия дистресса или функциональных нарушений у пациентов.

Следующий раздел HiDE направлен на получение дополнительных сведений, которые не являются обязательными для постановки диагноза, но помогают более полно оценить картину заболевания социальной замкнутости пациента. Вопросы данного раздела касаются разных форм социального взаимодействия, включая работу и обучение, личные интересы и занятия, посещение врачей или получение консультаций, а также личное общение с другими людьми. Особое внимание уделяется вопросу, достигают ли эти формы социального взаимодействия того уровня, на котором происходит реальное *общение*, поскольку, исходя из нашего клинического опыта, некоторые пациенты (ошибочно) настаивают на том, что обмен приветствиями считается полноценным социальным взаимодействием.



В условиях ограниченного времени клиницистам и исследователям может быть предложена разработанная нами *скрининговая форма* (см. дополнительную информацию: Hikikomori Diagnostic Evaluation Screening Form – HiDE-S). Мы предлагаем проводить полный вариант инструмента HiDE только с теми пациентами, которые отвечают, что: а) они проводят один или менее одного часа в день вне дома не менее трех дней в течение недели; б) это беспокоит их лично, их членов семьи или других знакомых. Целесообразно также пациентам с приведенными выше ответами давать для заполнения опросник HQ-25, чтобы получить дополнительную информацию о выраженности симптомов хикикомори.

HiDE стал незаменимым инструментом для структурированной оценки патологической социальной замкнутости в нашей клинической практике и исследованиях. Тем не менее, мы полностью осознаем необходимость дальнейшего эмпирического изучения данного инструмента для определения его валидности и возможностей применения за пределами нашей практики. Мы призываем наших коллег по всему миру оказать помощь в оценке надежности и валидности HiDE, изучении аспектов его внедрения (например, целесообразности, приемлемости, адекватности и клинической полезности), а также содействовать доработке инструмента в случае необходимости. Таким образом, совместными усилиями хикикомори сможет быть внедрено в практику диагностического обследования в психиатрии.

**Alan R. Teo<sup>1,2</sup>, Kazumasa Horie<sup>3</sup>, Keita Kurahara<sup>3</sup>, Takahiro A. Kato<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> VA Portland Health Care System, HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care, Portland, OR, USA; <sup>2</sup> Department of Psychiatry, Ore-

gon Health & Science University, Portland, OR, USA; <sup>3</sup> Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Исследование выполнено при поддержке Japan Society for the Promotion of Science (гранты № JP16H06403, JP18H04042, JP19K21591, JP20H01773 и JP22H00494), Japan Agency for Medical Research and Development (грант № JP21wm0425010) и Japan Science and Technology Agency (грант № JPMJCR22N5). Финансирующие организации не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации и подготовке рукописи. Мнения, изложенные в данной статье, принадлежат авторам и необязательно отражают позицию или политику Департамента по делам ветеранов США или правительства США. Дополнительная информация, включая бланк интервью HiDE, доступна по ссылке: <https://www.hikikomori-lab.com/pdf/SupplementaryInformation.pdf>.

Перевод: Лановая Алеся Михайловна, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

#### Библиография

1. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:427-40.
2. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *Am J Psychiatry* 2016;173:112-4.
3. Rich M. Japan's extreme recluses already faced stigma. Now, after knifings, they're feared. *New York Times*, June 6, 2019.
4. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *World Psychiatry* 2020;19:116-7.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision*. Washington: American Psychiatric Association, 2022.
6. Teo AR, Chen JI, Kubo H et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:780-8.

DOI:10.1002/wps.21123

## Эффективность ChatGPT в получении ответов на клинические вопросы в психиатрии: двухуровневая оценка

**Luykx JJ, Gerritse F, Habets PC, Vinkers CH. The performance of ChatGPT in generating answers to clinical questions in psychiatry: a two-layer assessment. *World Psychiatry*. 2023;22(3):479-480. doi:10.1002/wps.21145**

ChatGPT (Chat Generative Pretrained Performer) – чат-бот с искусственным интеллектом (ИИ) – был запущен в 2022 году. Он обучен на большой языковой модели (large language model, LLM), состоящей из текста, полученного с веб-сайтов, интернет-форумов, цифровых книг и субтитров видео. После регистрации на [openai.com](https://openai.com) пользователи могут использовать ChatGPT на сайте [chat.openai.com](https://chat.openai.com) для получения ответов на любые вопросы.

В настоящее время исследовательские и клинические сообщества говорят о возможностях и подводных камнях использования ChatGPT для написания научных статей или предоставления информации по клиническим вопросам<sup>1</sup>. Важно отметить, что имеется мало ресурсов для руководства по использованию ChatGPT в медицинском образовании, например, относительно его эффективности в ответах на клинические вопросы, с которыми специалисты сталкиваются в повседневной практике. В самом деле, многие исследователи и врачи обеспокоены неправильным содержанием и отсутствием подробностей информации, генерируемой ИИ<sup>2,3</sup>. С другой стороны, учитывая большое неравенство в возможностях медицинского образования и доступности медицинских знаний и полнотекстовых исследовательских публикаций по всему миру<sup>4</sup>, страны с низким и средним уровнем дохода могут получить особую выгоду от ИИ, поскольку для доступа к бесплатным чат-ботам требуется только доступ к интернету.

Чтобы восполнить существующий пробел в знаниях о надежности ChatGPT при ответах на вопросы о клинической психиатрии, мы исследовали точность, полноту и детальность его ответов на разнообразные вопросы, а также скорость, с которой он генерирует ответы по сравнению с другими источниками информации.

Наш подход был разделен на два уровня: во-первых, авторский анализ точности, полноты и детальности ответов ChatGPT; во-вторых, анализ, сравнивающий точность, полноту, детальность и скорость ответов, предоставленных респондентами, использующими ChatGPT, и респондентами, использующими другие источники информации.

На первом этапе два исследователя продумали 40 вопросов (по 20 вопросов каждый), представляющих различные темы, связанные с эпидемиологией, диагностикой и лечением в психиатрии (см. дополнительную информацию). Каждый исследователь оценивал точность, полноту и детальность ответов ChatGPT (версия 3; выпуск от 15 декабря 2022 г.) на вопросы, заданные другим оценщиком. Ответы ChatGPT оценивались по шкале от 0 до 2 (0 – недостаточного; 1 – от удовлетворительного до хорошего; 2 – от очень хорошего до идеального) по каждому из критериев качества (точность, полнота и детальность). Были рассчитаны средние баллы и стандартные отклонения (СО).

На втором этапе 85 врачей-психиатров и ординаторов в области психиатрии, работающих в учреждениях Нидер-

ландов, Германии и США, помимо исследователей, были приглашены принять участие в онлайн-опросе. Участники случайным образом были отнесены либо к ChatGPT, либо к любому другому источнику информации, который они предпочитали, за исключением других чат-ботов. После рандомизации каждому участнику было предложено ответить на 10 тех же вопросов, что и на первом этапе, при этом на все вопросы отвечало одинаковое количество респондентов в двух группах. Затем два оценщика вслепую (для группы ChatGPT в сравнении с другими) оценивали точность, полноту и детальность каждого ответа. Квадратично-взвешенная Каппа была рассчитана для оценки межэкспертной надежности между ослепленными исследователями. Время, необходимое для ответов на вопросы, сравнивалось между ответами, полученными с помощью ChatGPT и с помощью других источников информации.

Весь анализ проводился с использованием R версии 4.2.3. Средние значения всех показателей точности, полноты и детальности ответов использовались в качестве основного показателя результата во всех анализах и составляют общий балл. Дополнительные результаты включали индивидуальные оценки точности, полноты и детальности, а также скорости ответа. Для общего балла средние значения и стандартные отклонения были разделены на 6 (максимальный балл) и умножены на 10, чтобы перевести исходный диапазон 0–6 в шкалу 0–10. Чтобы получить средние значения и значения СО для индивидуальных показателей точности, полноты и детальности, исходные значения были разделены на 2 (максимальный балл) и умножены на 10, чтобы перевести диапазон 0–2 в 0–10. U-критерий Манна – Уитни использовался для сравнения результатов между двумя группами (ChatGPT и другие источники информации) и общего времени ответа на все вопросы. Наконец, было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), чтобы оценить вероятность получения максимальных оценок совокупности, точности, полноты и детальности при использовании ChatGPT в сравнении с другими источниками информации. Статистическую значимость ОШ оценивали с помощью точного критерия Фишера. Порог статистической значимости определялся с поправкой Бонферрони на сравнения (деление 0,05 на количество выполненных тестов).

На первом этапе исследования мы обнаружили следующие средние баллы по шкале от 0 до 10 для ChatGPT: общий балл 8,0 (SD=2,8), точность 8,4 (SD=2,9), полнота 7,6 (SD=3,0) и детальность 8,1 (SD=3,3). В ответах на 40 вопросов мы обнаружили 4 ошибочные единицы информации (в среднем 0,1 на вопрос).

На втором этапе исследования приняли участие 38 респондентов (25 врачей-психиатров и 13 ординаторов). Средневзвешенная Каппа среди участников составила 0,65. Для участников, использующих ChatGPT, средние баллы по шкале от 0 до 10 были следующими: составной показатель 7,6 (SD=2,9), точность 8,1 (SD=3,1), полнота 7,3 (SD=3,2) и детальность 7,2 (SD=3,5).

Мы обнаружили значительно более высокие общие баллы среди пользователей ChatGPT, чем у тех, кто не использовал ChatGPT (7,6 против 6,7,  $p=0,0016$ ). Пользователи ChatGPT заполняли анкету в среднем на 19% быстрее, чем пользователи других источников, хотя эта разница не была значимой. Пользователи ChatGPT имели больше шансов набрать максимальные баллы, чем пользователи, не использующие ChatGPT: ОШ составляло 2,34 (составной показатель), 1,96 (полнота) и 2,89 (детальность), при этом 95% ДИ не включали 1, а скорректированные значения  $p$  составляли 0,0037, 0,022 и  $3,09 \times 10^{-5}$  соответственно. ОШ точности составило 1,33 (не значимо). ChatGPT отвечал на вопросы о фармакотерапии (особенно о взаимодействии и

конкретных показаниях) менее точно, чем на другие вопросы, возможно, из-за отсутствия надежной онлайн-информации для решения таких вопросов.

В целом, в ходе, по нашим данным, первого исследования надежности ChatGPT при ответах на вопросы о клинической психиатрии, мы обнаружили, что ChatGPT ответил на тест из 40 вопросов с высокой точностью, полнотой и детальностью. Участники, использующие ChatGPT, показали лучшие результаты, чем те, кто использовал другие ресурсы.

Преимущество нашего исследования заключается в том, что мы применили комплексный двухуровневый подход, который выходит за рамки аналогичных исследований в других специальностях по количеству пользователей, количеству задаваемых вопросов, результатам и дополнительному использованию двух методов<sup>5</sup>. Ограничением является потенциальная нехватка статистической мощности для выявления значимых различий в скорости ответа между участниками, использовавшими ChatGPT и остальными. Кроме того, улучшение эффективности ChatGPT с течением времени можно оценить в будущих лонгитюдных исследованиях.

Мы пришли к выводу, что ChatGPT имеет хорошие показатели по точности, полноте, детальности и скорости при генерировании ответов на клинические вопросы в психиатрии. Таким образом, он может представлять собой инструмент, обеспечивающий быстрый доступ к достоверной информации о клинической психиатрии, которая (на момент написания) свободно доступна студентам-медикам, ординаторам и врачам по всему миру. Он может также способствовать устранению отставания в медицинском образовании между более богатыми странами и странами с низким и средним уровнем дохода. Тем не менее, мы подчеркиваем необходимость исследования этических проблем использования медицинской информации, предоставленной ИИ<sup>6</sup>.

**Jurjen J. Luykx<sup>1,3</sup>, Frank Gerritse<sup>4</sup>, Philippe C. Habets<sup>5,6</sup>, Christiaan H. Vinkers<sup>5,7,8</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands;

<sup>3</sup>Outpatient Second Opinion Clinic, GGNet Mental Health, Warnsveld, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Tergooi MC, Hilversum, The Netherlands; <sup>5</sup>Department of Psychiatry and Anatomy & Neurosciences, Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>7</sup>Amsterdam Public Health, Mental Health Program and Amsterdam Neuroscience, Mood, Anxiety, Psychosis, Sleep & Stress Program, Amsterdam, The Netherlands;

<sup>8</sup>GGZ inGeest Mental Health Care, Amsterdam, The Netherlands

Перевод: Барканова Валерия, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Дополнительная информация по данному исследованию доступна по ссылке: [https://github.com/flgerritse/ChatGPT\\_psychiatry/](https://github.com/flgerritse/ChatGPT_psychiatry/).

#### Библиография

1. Haupt CE, Marks M. JAMA 2023;329:1349-50.
2. Sallam M. Healthcare 2023;11:887.
3. Anonymous. Nature 2023;613:612.
4. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA et al. Lancet 2010;376:1923-58.
5. Grünebaum A, Chervenak J, Pollet SL et al. Am J Obstet Gynecol 2023; doi:10.1016/j.ajog.2023.03.009.
6. Flanagan A, Bibbins-Domingo K, Berkwits M et al. JAMA 2023;329:637-9.

DOI:10.1002/wps.21145

# МКБ-11 открывает двери для давно назревшего улучшения выявления депрессии у мужчин

Østergaard SD, Seidler Z, Rice S. The ICD-11 opens the door for overdue improved identification of depression in men. *World Psychiatry*. 2023;22(3):480-481. doi:10.1002/wps.21124

Согласно эпидемиологическим показателям, у женщин депрессия встречается в два раза чаще, чем у мужчин<sup>1</sup>. Но являются ли эти данные достоверной оценкой психического здоровья мужчин или, скорее, артефактом диагностических критериев, отражающих преимущественно типичные для женщин проявления депрессии?<sup>2</sup>

Мы бы скорее согласились с исследователями, которые склоняются ко второй из этих двух причин<sup>2-6</sup>. Согласно эпидемиологическим и клиническим исследованиям, существует депрессивный синдром с выраженными экстернализованными признаками (например, раздражительность, агрессия, склонность к риску и злоупотребление алкоголем/психоактивными веществами), который распространен среди мужчин (особенно молодых) и, предположительно, связан с повышенным риском суицида<sup>2-6</sup>.

Тем не менее, диагностика и терапия депрессии у мужчин серьезно осложняются тем, что два основных диагностических руководства, используемых в настоящее время в психиатрии, DSM-5 и МКБ-10, не рассматривают эти экстернализованные симптомы. Ключевая роль раздражительности при депрессии у мужчин<sup>4,6</sup> не отражена в диагностических критериях большого депрессивного расстройства в DSM-5. Согласно этим критериям, раздражительность может быть признаком сниженного настроения только у детей и подростков, что, судя по всему, является произвольным разграничением.

В недавно введенной МКБ-11<sup>7</sup>, которая в течение следующих лет должна занять место МКБ-10, в качестве аффективного компонента депрессивного эпизода, независимо от возраста пациента, могут выступать не только снижение настроения, но и раздражительность или отсутствие эмоциональных переживаний («опустошенность»). Это является существенным улучшением в выявлении депрессивных расстройств у мужчин с экстернализованным фенотипом депрессии<sup>4</sup>.

Действительно, раздражительность является одним из основных симптомов, включенных в специфические для мужчин шкалы для оценки депрессий<sup>5,6</sup>, и, вероятно, лежит в основе других симптомов, характеризующих мужскую депрессию, таких как агрессия, злоупотребление алкоголем/психоактивными веществами и склонность к риску, и все они также оцениваются в этих шкалах. Стоит отметить, что согласно одному из этих опросников, Готландской шкале оценки депрессии у мужчин (Gotland Male Depression Rating Scale)<sup>5</sup>, чувство опустошенности также является характерной чертой депрессии у мужчин. Следовательно, при включении в диагностические требования для депрессивного эпизода как раздражительности, так и отсутствия эмоционального переживания (опустошенности), лица преимущественно мужского пола, которые ранее не отвечали критериям депрессии, с введением МКБ-11 будут им соответствовать<sup>8</sup>.

Несмотря на то что врачи, проявляющие особый интерес к этой теме, сочтут описанное изменение в МКБ-11 существенным и важным, оно может остаться незамеченным большинством других практикующих специалистов. Следовательно, потребуются обучающие мероприятия для повышения осведомленности об этом изменении и его значении для клинической практики. Соответственно, система здравоохранения должна будет подготовиться к росту спроса на (специализированную) медицинскую помощь, вызванному этим диагностическим изменением.

Кроме того, экстернализованный фенотип депрессии способствует возникновению барьера в поиске помощи, с которым сталкиваются мужчины. Чтобы это преодолеть, могут потребоваться мероприятия по скринингу в среде с преобладанием мужчин и типичными маскулинными ценностями, как, например, армия, профсоюзы работников ручного труда и спортивные клубы. Известна взаимосвязь между «мужским» фенотипом депрессии и склонностью к суициду<sup>3,4,8</sup>. Если предположить, что страдающих депрессией мужчин можно успешно лечить, эти мероприятия, вероятно, сократят число самоубийств среди мужчин. Учитывая, что ежегодно во всем мире совершается около 700 000 суицидов, большинство из которых приходится на мужчин, даже относительно незначительные улучшения диагностики потенциально могут спасти тысячи людей и улучшить качество еще большего числа жизней.

Описанные в МКБ-11 изменения возможно вдохновят Американскую психиатрическую ассоциацию (АПА) на внесение аналогичных изменений в следующее издание DSM. Недавно в DSM-5-TR было отмечено, что «мужчины, страдающие депрессией, могут с большей вероятностью, чем женщины, сообщать о повышенной частоте и интенсивности неадаптивных стратегий самоконтроля и решения проблем, включая злоупотребление алкоголем или другими наркотическими веществами, склонность к риску и слабый контроль импульсов»<sup>9</sup>. Таким образом, поскольку МКБ-11 вносит диагностические изменения в соответствии с современными исследованиями, представляется, что критерии депрессии будут обновлены и в следующей версии DSM.

Несмотря на поддержку вышеуказанных диагностических изменений, мы осознаем, что они не произойдут без связанных с ними проблем. Увеличится как число, так и неоднородность симптомов у лиц, соответствующих диагностическим критериям депрессии. Это, в свою очередь, увеличит необходимость стратификации лечения по подтипам депрессии. Соответственно, для лиц, отвечающих критериям депрессии в соответствии с МКБ-11, но не в соответствии с МКБ-10 (или DSM-IV и DSM-5), утвержденные в настоящее время методы терапии могут быть неэффективными, поскольку эти лица не были в равной степени представлены в исследованиях, в ходе которых были опробованы эти методы лечения. Следовательно, изменения в диагностических требованиях для депрессии должны стимулировать проведение исследований, ориентированных на эту конкретную группу и включающих проверку эффективности доступных методов терапии.

Подводя итог, мы убеждены, что изменения в концептуализации депрессии в МКБ-11 откроют двери для давно назревшего улучшения выявления депрессии у мужчин. При разумном внедрении и в сочетании с соответствующими мероприятиями по информированию и скринингу это может привести к сокращению числа суицидов и улучшению психического здоровья мужчин. Надеемся, что преимущества этих изменений будут достаточно очевидны для АПА, чтобы она могла внести аналогичные изменения в систему DSM.

Søren D. Østergaard<sup>1,2</sup>, Zac Seidler<sup>3,5</sup>, Simon Rice<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Affective Disorders, Aarhus University Hospital – Psychiatry, Aarhus, Denmark; <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; <sup>3</sup>Centre for Youth Mental Health, University of



Melbourne, Parkville, VIC, Australia; \*Orygen, Parkville, VIC, Australia;  
5Movember, Melbourne, VIC, Australia

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва  
Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. *Psychol Bull* 2017;143:783-822.
2. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1100-6.
3. Rutz W, von Knorring L, Pihlgren H et al. *Lancet* 1995;345:524.

4. Rice S, Seidler Z, Kealy D et al. *Harv Rev Psychiatry* 2022;30:317-22.
5. Zierau F, Bille A, Rutz W et al. *Nord J Psychiatry* 2002;56:265-71.
6. Rice SM, Fallon BJ, Aucote HM et al. *J Affect Disord* 2013;151:950-8.
7. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. [icd.who.int](http://icd.who.int).
8. Zajac IT, Rice S, Proeve M et al. *J Ment Health* 2022;31:309-16.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

DOI:10.1002/wps.21124

## Мысли о самоповреждении в позднем подростковом возрасте как показатель риска психических расстройств в раннем взрослом возрасте

Mongan D, Healy C, Power E, et al. Thoughts of self-harm in late adolescence as a risk indicator for mental disorders in early adulthood. *World Psychiatry*. 2023;22(3):481-483. doi:10.1002/wps.21125

В последние десятилетия все большее внимание уделяется ранней профилактике, диагностике и терапии психических расстройств у молодежи. Для определения групп населения с повышенным риском развития психозов весьма успешной оказалась концепция клинически высокого риска (clinical high-risk – CHR), однако она фиксирует лишь небольшую долю всех случаев психотических состояний, что подчеркивает необходимость разработки дополнительных подходов к раннему выявлению лиц из группы риска.

Мысли о самоповреждении распространены среди молодежи и ассоциированы с рядом последствий для психического здоровья. Недавнее исследование показало, что у 18% молодых людей из Финляндии, госпитализированных в связи с самоповреждениями, к 28 годам было диагностировано психотическое расстройство<sup>2</sup>. Это позволяет предположить, что госпитализация в связи с самоповреждениями может быть системным маркером повышенного риска развития психоза. Однако большинство людей с мыслями о самоповреждении или самоповреждающим поведением не обращаются в больницу, и в этом исследовании была зафиксирована лишь небольшая доля (4%) будущих случаев психоза.

Развивая эту идею, мы исследовали, являются ли мысли о самоповреждении в позднем подростковом возрасте (независимо от факта госпитализации) показателем риска развития психотических расстройств, а также депрессии и генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в раннем взрослом возрасте. В ходе вторичного анализа мы также изучили, является ли сообщение врачу общей практики о мыслях о самоповреждении маркером риска развития этих расстройств.

Выборку составили лица из Лонгитюдного исследования родителей и детей из Эйвона (Avon Longitudinal Study of Parents and Children – ALSPAC)<sup>3-5</sup>. К участию были приглашены беременные женщины из Эйвона, Великобритания, у которых ожидался роды в период с 1 апреля 1991 года по 31 декабря 1992 года. Была зарегистрирована 14 541 беременность (13 988 детей дожили до 1 года). Когда самым старшим детям исполнилось примерно 7 лет, была предпринята попытка расширить первоначальную выборку за счет пациентов, которые изначально не присоединились к программе. Общий объем выборки для анализа с использованием данных, собранных после 7 лет, составляет 15 447 беременностей (14 901 ребенок дожил до 1 года). Сбор данных и управление ими осуществлялись с помощью REDCap<sup>6,7</sup>. Этическое одобрение было получено от Коми-

тета по этике и праву ALSPAC и местных комитетов. Информированное согласие на использование анкеты и клинических данных было получено в соответствии с рекомендациями вышеупомянутой организации.

В возрасте 17 лет участники прошли Пересмотренную версию клинического интервью (Clinical Interview Schedule Revised – CIS-R)<sup>8</sup>, которое включало вопрос о том, были ли у участника мысли о самоповреждении за последнюю неделю. Эта переменная кодировалась бинарно (да/нет).

В возрасте 24 лет участники прошли полуструктурированное Интервью о психотической симптоматике (Psychosis-Like Symptoms Interview – PLIKSi) для оценки наличия психотических переживаний<sup>9</sup>. Психотическое расстройство определялось как наличие как минимум одного определенного психотического переживания (не связанного со сном или лихорадкой), которое повторялось по крайней мере один раз в месяц в течение предыдущих шести месяцев и было связано с тяжелым дистрессом или выраженным нарушением социального или профессионального функционирования, или побудило его/ее обратиться за профессиональной помощью. Мы также изучили исходы умеренного/тяжелого депрессивного расстройства и ГТР, определенные в соответствии с МКБ 10, на основе ответов на CIS-R, полученных в возрасте 24 лет.

В возрасте 17 лет, когда участники сообщали о мыслях о самоповреждении, их также спрашивали, говорили ли они о своих мыслях со своим лечащим врачом. Эта переменная была закодирована четырьмя категориями: не было мыслей о самоповреждении; никому не говорил; сказал кому-то, кроме своего лечащего врача; сказал своему лечащему врачу.

При проведении первичного анализа использовалась логистическая регрессия для оценки связи между мыслями о самоповреждении в возрасте 17 лет и психотическим расстройством, депрессивным расстройством и ГТР в возрасте 24 лет. Во вторичном анализе использовалась логистическая регрессия для оценки связи между рассказом кому-либо о мыслях о самоповреждении в возрасте 17 лет и теми же результатами в возрасте 24 лет. Для всех типов анализа эталонной категорией было «отсутствие мыслей о причинении себе вреда». Из каждого анализа были исключены участники, которые уже отвечали критериям для соответствующего результата в возрасте 17 лет. В соответствии с прогностическим характером этого исследования модели не были скорректированы с учетом потенциальных факторов, искажающих результаты. Анализы проводились с использованием Stata 17 (StataCorp).



Участников, оцениваемых в возрасте 17 лет и имеющих мысли о самоповреждении, было 4563. После исключения испытуемых, которые соответствовали критериям исключения в возрасте 17 лет, число участников в каждой аналитической выборке составило 2591 для психотического расстройства; 2622 для депрессивного расстройства; и 2628 для ГТР. Число участников, сообщивших о мыслях о самоповреждении в возрасте 17 лет, в каждой аналитической выборке составило 267 (10,3%), 234 (8,9%) и 247 (9,4%) соответственно (см. также дополнительную информацию).

Из 18 участников, которые соответствовали критериям психотического расстройства в возрасте 24 лет, 8 (44,4%) сообщили о мыслях о самоповреждении в возрасте 17 лет; среди лиц с депрессивным расстройством 34 из 157 (21,7%); и 50 из 205 (24,4%) среди лиц с ГТР. С другой стороны, абсолютный риск психотического расстройства к 24 годам среди тех, у кого были мысли о самоповреждении в возрасте 17 лет, составлял 3,0% (отношение шансов (odds ratio), OR: 7,15; 95% ДИ: 2,80–18,27), в то время как для депрессивного расстройства он составлял 14,5% (OR: 3,19; 95% ДИ: 2,12–4,78); и 20,2% для ГТР (OR: 3,64; 95% ДИ: 2,57–5,17).

Вторичный анализ продемонстрировал наличие связи между сообщением терапевту о мыслях о самоповреждении в возрасте 17 лет и психотическим расстройством (OR: 19,34; 95% ДИ: 5,11–73,24), депрессивным расстройством (OR: 14,42; 95% ДИ: 6,20–33,53) и ГТР (OR: 5,00; 95% ДИ: 2,20–11,35) в возрасте 24 лет (см. также дополнительную информацию).

Эти результаты позволяют предположить, что значительная часть тех, у кого разовьется психотическое расстройство (44,4%), может быть выявлена с помощью скрининга на наличие мыслей о самоповреждении в позднем подростковом возрасте. С другой стороны, из всех тех, кто сообщил о мыслях о самоповреждении в возрасте 17 лет, только у 3% развилось психотическое расстройство в 24 года; у 14,5% развилось депрессивное расстройство; и у 20,2% развилось ГТР. Простота этого подхода заключается в том, что он основан на сообщении о единственном симптоме. Однако в отдельности его полезность для определения подгруппы риска ограничена из-за низкой прогностической ценности положительных результатов. Тем не менее, полученные данные подчеркивают важность надлежащего долгосрочного наблюдения за молодыми людьми с мыслями о самоповреждении в связи с отдаленными последствиями для психического здоровья.

Вторичный анализ показал, что обращение к врачу общей практики с мыслями о самоповреждении может быть индикатором риска развития психотических расстройств, депрессивных расстройств и ГТР в раннем взрослом возрасте. Это наводит на мысль о возможном системном подходе к раннему выявлению в системе первичной медико-санитарной помощи. Однако эти результаты следует рассматривать как предварительные и интерпретировать с осторожностью, учитывая небольшое число участников.

Примечательно, что оценки эффекта были самыми высокими для психотического расстройства по сравнению с депрессивным расстройством или ГТР. Однако доверительные интервалы перекрывались, отражая мнение о том, что мысли о самоповреждении в позднем подростковом возрасте могут быть трансдиагностическим маркером риска.

Одним из возможных объяснений наших выводов является то, что мысли о самоповреждении в позднем подростковом возрасте возникают у людей, подверженных уже известным трансдиагностическим факторам риска будущих психических расстройств, таким как травля и другие формы неблагоприятного детского опыта, социально-экономическое неблагополучие и проблемы, связанные с употреблением психоактивных веществ. Однако данное исследование было направлено скорее на возможности прогнозирования, чем на объяснение, поэтому на его основании сделать выводы о причинно-следственной связи сделать невозможно. Если эти результаты подтвердятся в других популяциях, то они откроют новые возможности для раннего выявления молодых людей, подверженных риску развития психических расстройств в раннем взрослом возрасте.

**David Mongan<sup>1,2</sup>, Colm Healy<sup>2,3</sup>, Emmet Power<sup>2</sup>, Jonah F. Byrne<sup>2,4</sup>, Stan Zammit<sup>5,6</sup>, Ian Kelleher<sup>7-9</sup>, Mary Cannon<sup>2</sup>, David R. Cotter<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Public Health, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; <sup>3</sup>Department of Health Psychology, School of Population Health, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; <sup>4</sup>SFI Future Neuro Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; <sup>5</sup>Centre for Academic Mental Health, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>6</sup>Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK; <sup>7</sup>Centre for Clinical Brain Sciences, Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; <sup>8</sup>School of Medicine, University College Dublin, Dublin, Ireland; <sup>9</sup>St. John of God Research Foundation, Stillorgan, Dublin, Ireland

Авторы выражают благодарность семьям, принявшим участие в ALSPAC, акушеркам, помогавшим в наборе участников, а также всей команде ALSPAC. Сбор данных для этого исследования был финансируван UK Medical Research Council (гранты № MR/M006727/1, MR/L022206/1 и G0701503/85179) и Wellcome Trust (грант № 8426812/Z/07/Z). Дополнительная информация по данному исследованию доступна по ссылке: [https://osf.io/d84qg/?view\\_only=95076eb00c8443748dae3b212e655f49](https://osf.io/d84qg/?view_only=95076eb00c8443748dae3b212e655f49)

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва  
Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Bolhuis K, Lång U, Gyllenberg D et al. *Schizophr Bull* 2021;47:1685-94.
3. Boyd A, Golding J, Macleod J et al. *Int J Epidemiol* 2013;42:111-27.
4. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K et al. *Int J Epidemiol* 2013;42:97-110.
5. Northstone K, Lewcock M, Groom A et al. *Wellcome Open Res* 2019;4:51.
6. Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81.
7. Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
8. Lewis G. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:207-10.
9. Horwood J, Salvi G, Thomas K et al. *Br J Psychiatry* 2008;193:185-91.

DOI:10.1002/wps.21125

# Маргинализация детей лиц с тяжелыми психическими расстройствами на рынке труда: Шведское национальное когортное исследование

Nordsletten AE, Isomura K, Crowley JJ, et al. Labour market marginalization in children of persons with major psychiatric disorders: a Swedish national cohort study. *World Psychiatry*. 2023;22(3):483-484. doi:10.1002/wps.21127

Стабильное трудоустройство тесно связано с ключевыми показателями качества и продолжительности жизни, включая физическое и психическое здоровье, социальную интеграцию, самооценку и самореализацию<sup>1</sup>. Недобровольная изоляция, дестабилизация или маргинализация в трудовой сфере оказывают негативное влияние на те же личные, социальные и экономические факторы. Эти последствия могут усугубляться индивидуальными характеристиками (например, плохое здоровье, низкий уровень образования) или стрессовыми факторами (например, низкий социально-экономический статус, нестабильность жилищных условий), связанными с безработицей или неполной занятостью<sup>2</sup>.

Предыдущие исследования подчеркнули важность влияния детских травм на дальнейшие трудовые траектории. Хотя рабочее определение варьировало в разных исследованиях, в целом существует общепринятое представление о «неблагополучии», охватывающем как экономические (например, низкий социально-экономический статус), так и эмоциональные (например, хаотическая обстановка) факторы. Признавая его влияние на эти аспекты, в такие определения обычно включается показатель родительского психического здоровья.

Тем не менее, связь между психическим расстройством у родителей и межпоколенческим влиянием на трудовую сферу остается недостаточно изученной. Предыдущие исследования в основном были сосредоточены на промежуточных моделях поведения, связанных с психическим здоровьем родителей (например, злоупотребление алкоголем/наркотиками), и на особенностях раннего периода жизни, связанных с будущими возможностями трудоустройства (например, формирование личности, достижения в учебе)<sup>3,4</sup>. На сегодняшний день нам не известно ни одного исследования, в котором было бы проведено долгосрочное лонгитюдное изучение связи между установленным психиатрическим диагнозом родителей и объективными профессиональными результатами у их потомков. Кроме того, нет работ, демонстрирующих особенности этой ассоциации в зависимости от диагноза (например, было диагностировано аффективное или психотическое расстройство, один или оба родителя больны). Действительно, среди людей с психиатрическими диагнозами нередко заключаются союзы, что, вероятно, оказывает значительное влияние на различные функциональные характеристики потомства<sup>7</sup>.

В данной работе мы сосредоточимся на следующих вопросах: а) Повышена ли среди лиц, у родителей которых имеются психические расстройства, вероятность длительной безработицы и получения пенсии по инвалидности? б) Увеличивается ли эта вероятность, если оба биологических родителя имеют психическое расстройство? и в) Какую роль в этом играют другие индивидуальные (например, психическое здоровье ребенка) и средовые (например, уровень образования родителя) факторы? Этическое одобрение для этого проекта было получено от Регионального этического комитета в Стокгольме, Швеция.

Используя связь ключевых Национальных регистров Швеции, мы подобрали 2 010 587 людей (от 1 198 151 пары

родителей), родившихся в Швеции с 1 января 1973 года по 31 декабря 1993 года. Используя сведения о потомстве психически здоровых родителей в качестве контрольной группы, мы сравнили вероятности получения пенсии по инвалидности и длительной нетрудоспособности у лиц с единственным психически больным родителем и у лиц, оба родителя которых больны одним из следующих одиннадцати основных психических расстройств: синдром дефицита внимания с гиперактивностью; расстройство аутистического спектра; синдром Туретта / хроническое тиковое расстройство; расстройства вследствие употребления психоактивных веществ, генерализованное тревожное расстройство; большое депрессивное расстройство; агорафобия; социофобия; обсессивно-компульсивное расстройство; шизофрения и биполярное расстройство.

Расстройства затем были объединены в четыре рабочие группы: расстройства нейropsychического развития; расстройства вследствие употребления психоактивных веществ; аффективные расстройства и психотические расстройства (включая шизофрению и биполярное расстройство). В каждой группе заболеваний была создана переменная, обозначающая степень влияния, для отделения пар с единственным больным партнером от пар, где оба партнера больны: например, «двойное поражение психотическими расстройствами» указывает на пару, в которой оба родителя имеют шизофрению или биполярное расстройство (в любом сочетании), тогда как «единичное поражение психотическими расстройствами» указывает на пару, в которой только один родитель имеет диагноз из этой группы расстройств.

Для оценки последствий у детей, мы использовали показатель отношения рисков (incidence risk ratio – IRR) для пенсии по инвалидности и длительной безработицы в группах исследования. В наши модели были включены несколько ковариат, в том числе основные демографические характеристики (базовая модель), с дальнейшей корректировкой в зависимости от наличия соматических заболеваний у потомков и самого высокого уровня образования. В полностью скорректированной модели дополнительно учитывался уровень образования того или иного родителя и получение им пенсии по инвалидности/долгосрочной безработице. Большинство ковариат определялись за весь период исследования (например, за всю продолжительность наблюдения), и только некоторые добавлялись в исследование в определенные временные точки. В ходе оценки показателя чувствительности мы изучили влияние собственного психического здоровья потомков, исключив из исследуемой популяции потомков с любым из вышеупомянутых расстройств. Мы также повторно провели основной анализ с использованием «очищенной» контрольной группы, в которой ни у одного из родителей в течение жизни не было диагностировано ни одного из 11 включенных в исследование психиатрических расстройств.

Для каждого результата были построены модифицированные регрессионные модели Пуассона с устойчивыми стандартными ошибками<sup>9</sup>, в которых в качестве смещения использовалось определение человеко-лет для учета различ-

ных периодов наблюдения за участниками, а также кластеризация по идентификационному номеру семьи для учета независимости повторяющихся наблюдений внутри семьи.

По сравнению с потомками психически здоровых родителей, у лиц, один родитель которых страдает от психического заболевания, риск получения пенсии по инвалидности был значительно выше с поправкой на демографические характеристики (IRR=1,88, 95% ДИ: 1,84–1,91,  $p<0,001$ ; у 332 357 потомков пар, где болен один родитель, против 1 641 244 потомков психически здоровых родителей). Риск был вдвое больше у потомства пар, где оба родителя больны (IRR=2,84, 95% ДИ: 2,73–2,95,  $p<0,001$ ; у 36 986 потомков пар, где больны оба родителя, против 1 973 601 потомка психически здоровых родителей). Хотя все психические расстройства родителей показали значимую связь с риском получения пенсии по инвалидности у потомков, самый высокий риск наблюдался у детей тех родителей, которые страдают нарушениями нейропсихического развития (расстройство диагностировано у одного из родителей: IRR=3,36, 95% ДИ: 3,20–3,54,  $p<0,001$ ; оба родителя страдают от расстройства: IRR=7,25, 95% ДИ: 5,68–9,26,  $p<0,001$ ) и психотическими расстройствами (один родитель болен: IRR=2,11, 95% ДИ: 2,03–2,19,  $p<0,001$ ; больны оба родителя: IRR=5,31, 95% ДИ: 4,33–6,52,  $p<0,001$ ). Результаты оказались устойчивыми к дальнейшей поправке на наличие соматических заболеваний у потомков и уровня их образования (у одного родителя диагностировано любое из исследуемых расстройств IRR=1,73, 95% ДИ: 1,69–1,76,  $p<0,001$ ; диагноз у обоих родителей: IRR=2,38, 95% ДИ: 2,28–2,47,  $p<0,001$ ) и относительно социально-экономических характеристик родителей (IRR=1,40, 95% ДИ: 1,38–1,43,  $p<0,001$ ; и IRR=1,60, 95% ДИ: 1,54–1,67,  $p<0,001$ , соответственно). Результаты по группам родительских расстройств также были устойчивыми в разных моделях.

У детей пар, где от психического заболевания страдает только один родитель, риск безработицы был значительно выше, чем у потомства психически здоровых родителей (IRR=1,46, 95% ДИ: 1,45–1,48,  $p<0,001$ ). Этот риск был заметно выше среди потомства пар, где оба родителя больны (IRR=1,92, 95% ДИ: 1,87–1,96,  $p<0,001$ ). Потомки родителей, страдающих одним или двумя расстройствами – нарушениями нейропсихического развития или расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, демонстрировало наиболее высокий уровень безработицы как в базовой модели, так и в модели, учитывающей соматические расстройства у потомства и их уровень образования. В результате применения полностью скорректированной модели были получены значимые, но ослабленные риски среди потомков: IRR=1,21, 95% ДИ: 1,20–1,23,  $p<0,001$  (любой из исследуемых диагнозов у одного из родителей) и IRR=1,34, 95% ДИ: 1,30–1,38,  $p<0,001$  (оба родителя страдают от психических расстройств). Соответствующие результаты по группам родительских расстройств также были ослаблены, хотя большинство из них остались весьма значительными.

Повторение анализа в подгруппе потомков, не связанных с интересующими нас диагнозами, позволило нам сопоставить результаты исследуемых групп. Аналогичным образом, использование «очищенной» контрольной группы в анализе показателя чувствительности на результат не повлияло.

В совокупности эти результаты свидетельствуют о наличии устойчивой и глубокой связи между психиатрическим

анамнезом родителей и маргинализацией их потомков на рынке труда, что особенно ярко проявляется в семьях, где оба родителя имеют психиатрический диагноз. Хотя наш основной вывод заключается в том, что дети всех родителей, страдающих психическими расстройствами, имеют относительно неблагоприятный статус в профессиональной деятельности, в дальнейшем имеются различия в зависимости от того, какое конкретно расстройство было диагностировано у родителей. Так, дети из семей, страдающих расстройствами нейропсихического развития и расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, имеют повышенный риск неблагоприятного исхода в трудовой деятельности.

Для более глубокого понимания механизмов, препятствующих перспективам реализации на рынке труда в этих группах, потребуются дальнейшая работа, особенно если учитывать влияние предполагаемых детерминирующих факторов (например, психического здоровья самого ребенка) на эту связь. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в данной области следует продолжить исследование различий в динамике риска в зависимости от диагноза родителей и, особенно, от их структуры (например, семьи, где психиатрический диагноз имеется у одного из родителей или у обоих) с целью выявления подгрупп, особенно нуждающихся в профилактических и ранних интервенционных стратегиях, направленных на повышение их шансов на востребованность на рынке труда.

**Ashley E. Nordsletten<sup>1,2</sup>, Kayoko Isomura<sup>1,3</sup>, James J. Crowley<sup>1,4</sup>, Matti Cervin<sup>5</sup>, Henrik Larsson<sup>6,7</sup>, Paul Lichtenstein<sup>6</sup>, David Mataix-Cols<sup>1,3</sup>, Anna Sidorchuk<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; <sup>3</sup>Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Departments of Genetics and Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; <sup>5</sup>Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden; <sup>6</sup>Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>7</sup>School of Medical Sciences, Örebro Universitet, Örebro, Sweden

Дополнительная информация по данному исследованию доступна по ссылке:

[https://osf.io/2rb4v/?view\\_only=502cfd41699542ff8b7f079b7c3d4f28](https://osf.io/2rb4v/?view_only=502cfd41699542ff8b7f079b7c3d4f28)

Перевод: Андросова Полина Михайловна, г. Москва

Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Stuart H. Curr Opin Psychiatry 2006;19:522-6.
2. Engels M, Warendorf M, Dragano N et al. Adv Life Course Res 2021;50:100432.
3. Jami ES, Hammerschlag AR, Bartels M et al. Transl Psychiatry 2021;11:197.
4. Harter SL. Clin Psychol Rev 2000;20:311-37.
5. Nordsletten AE, Larsson H, Crowley JJ et al. JAMA Psychiatry 2016;73:354-61.
6. Maes HH, Neale MC, Kendler KS et al. Psychol Med 1998;28:1389-401.
7. Sidorchuk A, Brander G, Pérez-Vigil A et al. Psychol Med 2022; doi: 10.1017/S0033291722003506.
8. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:252-7.
9. Zou G. Am J Epidemiol 2004;159:702-6.

DOI:10.1002/wps.21127



# Можно ли дифференцировать по МКБ-11 комплексное посттравматическое стрессовое расстройство и симптомы пограничного расстройства личности?

Karatzias T, Bohus M, Shevlin M, et al. Is it possible to differentiate ICD-11 complex PTSD from symptoms of borderline personality disorder? *World Psychiatry*. 2023;22(3):484-486. doi:10.1002/wps.21098

Представление о комплексном посттравматическом стрессовом расстройстве (КПТСР) и пересмотр описания расстройств личности в МКБ-11 сопровождается некоторой неопределенностью в клиническом разграничении диагностических критериев КПТСР и пограничного расстройства личности (ПРЛ). Для постановки диагноза КПТСР требуется «воздействие события или серии событий чрезвычайно угрожающего или ужасающего характера, чаще всего продолжительных или повторяющихся ситуаций, выход из которых затруднителен или невозможен». К таким событиям, в частности, относятся пытки, рабство, геноцид и другие формы организованного насилия, продолжительные эпизоды домашнего насилия, повторяющиеся случаи сексуализированного и физического насилия над детьми. КПТСР включает в себя стержневые симптомы ПТСР: повторное переживание травматического события в настоящем времени, избегание мыслей и воспоминаний о травматических событиях и постоянное состояние субъективного ощущения сохраняющейся угрозы, а также, в дополнение к ним, три кластера симптомов: постоянные нарушения регуляции аффекта, негативное восприятие себя и трудности в поддержании взаимоотношений.

В МКБ-11 было пересмотрено определение ПРЛ в связи с внедрением принципиально иного подхода к классификации расстройств личности<sup>1</sup>. Вместо того чтобы диагностировать эти расстройства в соответствии с категориальной концепцией, в МКБ-11 в качестве стержневых симптомов представлены нарушения самоидентификации, самооценки, точности самовосприятия, управления своими действиями и межличностных взаимоотношений. Был включен дополнительный квалификатор пограничной симптоматики, основанный на девяти диагностических критериях ПРЛ в DSM-5, таких как неустойчивость идентичности, взаимоотношений и настроения, а также выраженная импульсивность (например, незащищенные половые контакты, чрезмерное употребление алкоголя, безрассудное вождение, неконтролируемый прием пищи). Эти диагностические критерии представляют собой расстройства в тех же сферах, что и при КПТСР, а именно нарушения регуляции аффекта, идентификации и социального взаимодействия.

На протяжении нескольких десятилетий пересечение симптомов ПРЛ и различных форм ПТСР является предметом дискуссии. Существует несколько исследований, изучавших взаимосвязь этих заболеваний, использующих для этого специфические для того или иного расстройства инструменты. Эти исследования проводились как на общепопуляционных, так и на отдельных клинически отобранных выборках людей, подвергшихся травме, и включали в себя факторный, латентно-структурный и сетевой анализы. Все эти исследования позволили сделать вывод о том, что существует группа людей, которые отвечают критериям обоих расстройств. Однако, в целом, было установлено, что КПТСР и ПРЛ различаются на уровне симптомов и личностных свойств. В диагностических критериях этих заболеваний есть несколько отличий, которые являются клинически важными. Хотя воздействие травмирующих событий может спровоцировать развитие обоих расстройств, наличие травмы в анамнезе необходимо для постановки диагно-

за КПТСР, в то время как для ПРЛ оно отнюдь не обязательно. Тем не менее, важно подчеркнуть, что значительное число лиц с ПРЛ сообщают о том, что они пережили такие травмирующие события, как сексуализированное насилие<sup>2</sup>.

Симптомы, связанные с аффективными нарушениями, одинаково часто встречаются при различных расстройствах, и сетевой анализ показал, что они характерны как для КПТСР, так и для ПРЛ<sup>3</sup>. Однако ПРЛ связано с высокой частотой импульсивного, суицидального и несуйцидального самоповреждающего поведения, тогда как при КПТСР эти признаки встречаются реже. Действительно, купирование суицидального и несуйцидального самоповреждающего поведения рассматривается как основная проблема и главная цель терапии ПРЛ. Наш клинический опыт работы с людьми, страдающими КПТСР, позволяет предположить, что аффективные нарушения носят эгзистенциальный и стрессор-специфический характер, а также изменяются во времени. При ПРЛ аффективные нарушения и переменчивость настроения, по-видимому, эгосинтонны и с течением времени не меняются<sup>5</sup>. При ПРЛ нарушения идентичности отражают нестабильное самоощущение, что включает в себя переменчивые цели и убеждения, в то время как у лиц с КПТСР наблюдается устойчивое негативное отношение к себе.

Несмотря на то что как пациенты с КПТСР, так и с ПРЛ, часто сообщают о низкой самооценке, сопутствующая неустойчивость идентичности указывает на диагноз ПРЛ. Трудности в построении взаимоотношений при ПРЛ характеризуются нестабильными, изменчивыми паттернами взаимодействия, тогда как при КПТСР они выражаются в неизменных проблемах с доверием к окружающим и избеганием близости. Важным моментом является необходимость избегать чрезмерной патологизации личности. Например, такой характерный для обоих вышеназванных расстройств симптом, как эмоциональная нестабильность, должен рассматриваться исключительно как составная часть каждого расстройства при общем рассмотрении совокупности симптомов и принятии решения, отвечает ли человек критериям того или иного расстройства. Однако после постановки первичного диагноза симптом не должен учитываться дважды. Он должен быть принят во внимание один раз и отнесен к тому диагнозу, который был принят как основной, в соответствии с иерархическим диагностическим подходом.

Клиническая польза от постановки того или иного диагноза заключается, прежде всего, в том, что это позволяет определить наиболее оптимальную терапевтическую тактику с учетом особенностей каждого из расстройств. Как правило, ПРЛ протекает тяжелее в связи с большей частотой суицидального и несуйцидального самоповреждающего поведения. Мы рекомендуем в будущих исследованиях провести опрос среди специалистов на тему того, какие преимущества и недостатки они видят в существующих определениях данных заболеваний. Кроме того, разработка надежных и валидных клинических интервью будет способствовать повышению точности диагностики.

Необходимо разработать особые методы терапии с учетом феноменологии и тяжести этих двух расстройств. Ряд



доказавших свою эффективность при ПТСР методов лечения, таких как когнитивно-поведенческая терапия, а также EMDR-терапия (десенсибилизация и переработка движениями глаз), могут быть эффективны и при КППТСР. Следует также отметить, что диалектико-поведенческая терапия, широко применяемая для лечения людей с ПРЛ, была модифицирована и нашла применение в лечении пациентов с ПТСР и коморбидными симптомами ПРЛ, ПРЛ с коморбидными симптомами ПТСР и только с ПРЛ<sup>7</sup>.

Травма-информированный модульный подход был также предложен для терапии КППТСР. Модульный подход предполагает, что группы симптомов КППТСР должны подвергаться терапии с использованием подхода, основанного на концептуализации, и учитывать индивидуальные для каждого пациента цели терапии и тяжесть симптомов. Модульные подходы, такие как отработка навыков в нарративной терапии аффективной и межличностной сфер, были признаны эффективными у пациентов, чье ПТСР связано с детской травмой<sup>9</sup>. Они также были адаптированы для КППТСР.

Для тех, кто соответствует критериям обоих расстройств, оптимальным вариантом терапии по-прежнему является травма-информированный подход. Однако существует необходимость изучения эффективности уже имеющихся и новых методов терапии при КППТСР (по МКБ-11) и расстройствах личности (в том числе ПРЛ), определенных согласно новой концепции.

**Thanos Karatzias<sup>1,2</sup>, Martin Bohus<sup>3,4</sup>, Mark Shevlin<sup>5</sup>, Philip Hyland<sup>6</sup>, Jonathan I. Bisson<sup>7</sup>, Neil P. Roberts<sup>7,8</sup>, Marylène Cloitre<sup>9,10</sup>**

<sup>1</sup>Edinburgh Napier University, School of Health & Social Care, Edinburgh, UK; <sup>2</sup>NHS Lothian, Rivers Centre for Traumatic Stress, Edinburgh, UK;

<sup>3</sup>Institute of Psychiatric and Psychosomatic Psychotherapy, Central Institute of Mental Health Mannheim, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; <sup>4</sup>McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>5</sup>School of Psychology, Ulster University, Coleraine, UK; <sup>6</sup>Department of Psychology, Maynooth University, Kildare, Ireland; <sup>7</sup>School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; <sup>8</sup>Psychology and Psychological Therapies Directorate, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, UK; <sup>9</sup>National Center for PTSD Dissemination and Training Division, VA Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA, USA; <sup>10</sup>Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

Перевод: Андросова Полина Михайловна, г. Москва

Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. de Aquino Ferreira LF, Pereira FH, Benevides AM et al. *Psychiatry Res* 2018;262:70-7.
3. Owczarek M, Karatzias T, McElroy E et al. *J Pers Disord* 2023;37:112-29.
4. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B et al. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5:25097.
5. Biskin RS, Paris J. *CMAJ* 2012;184:1789-94.
6. Voorendonk EM, De Jongh A, Rozendaal L et al. *Eur J Psychotraumatol* 2020;11:1783955.
7. Bohus M, Kleindienst N, Hahn C et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1235-45.
8. Karatzias T, Cloitre M. *J Trauma Stress* 2019;32:870-6.
9. Cloitre M, Stovall-McClough KC, Noonan K et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:915-24.

DOI:10.1002/wps.21098

## Содействие исследованиям шизофрении в Европе: вклад Европейской группы по исследованию шизофрении

**Galderisi S. Promoting schizophrenia research in Europe: the contribution of the European Group for Research in Schizophrenia. *World Psychiatry*. 2023;22(3):486-487. doi:10.1002/wps.21100**

Европейская группа по исследованию шизофрении (European Group for Research in Schizophrenia – EGRIS) была основана в конце 1990-х годов для разработки стратегий содействия и координации исследований шизофрении в Европе.

Основателями группы стали W. Fleischhacker (Австрия), J. Peuskens (Бельгия), D. Naber (Германия), I. Bitter (Венгрия), J. Gerlach (Дания), J.-J. Lopez-Ibor (Испания), S. Galderisi (Италия), J. Libiger (Чехия), M. Paes de Sousa (Португалия) и T. Burns (Великобритания). Председателем группы стал W. Fleischhacker, сопредседателем – J. Peuskens.

Основной целью группы было поощрение независимого сотрудничества в исследованиях шизофрении по всей Европе путем выявления пробелов в исследованиях, изучения инновационных подходов и содействия «обмену опытом» между центрами, присоединяющимися к исследовательским проектам, разработанным группой.

Группа собиралась два раза в год. Встречи отличались открытыми и глубокими научными дискуссиями, а также дружественной и приятной атмосферой. Группа обсуждала проекты протоколов исследований, подготовленные и представленные одним или несколькими членами, иногда дополняя их или, чаще, после углубленного обсуждения, вынося их на рассмотрение до следующей встречи с некоторыми предложениями по доработке, или отклоняла их.

Из множества протоколов, составленных и обсужденных в ходе встреч, лишь малая часть выдерживала критику со стороны членов группы и была в итоге предложена внешним организациям для получения финансирования. Первой успешной инициативой стало Европейское исследование первого эпизода шизофрении (European First Episode Schizophrenia Trial – EUFEST), крупнейшее рандомизированное исследование, сравнивающее клиническую эффективность антипсихотиков второго поколения в сравнении с первым поколением (галоперидол до 5 мг/сут) в лечении пациентов с первым эпизодом расстройств шизофренического спектра<sup>1</sup>.

Это было первое такое исследование в относительно разнородной группе пациентов с первым эпизодом шизофрении, проведенное в большом количестве европейских стран. В основу исследования легла оценка эффективности антипсихотической терапии, измеренной как показатели сохранения/смены терапевтической схемы (смена терапевтической схемы может быть результатом недостаточной клинической эффективности и/или плохой переносимости препаратов). Первичной конечной точкой исследования было сохранение схемы терапии на протяжении одного года у пациентов с первым эпизодом, получавших галоперидол, оланзапин, кветиапин, амисульприд или зипрасидон. Вторичной задачей исследования являлась оценка изменений различных аспектов психопатологической картины,

социальных потребностей и качества жизни, злоупотребления психоактивными веществами, а также когнитивный функций в ответ на лечение вышеуказанными антипсихотиками. Кроме того, оценивались и их побочные эффекты. Основная статья была опубликована в журнале *Lancet*<sup>2</sup>. Группа обсуждала различные предложения по вторичному анализу и, в случае одобрения, принимала предложения членов группы, не являющихся основными разработчиками проекта.

Большая база данных, созданная в результате исследования, позволила опубликовать более 40 статей, многие из которых были написаны членами исследовательской группы EUFEST; однако некоторые были написаны учеными, не участвовавшими в изначальном исследовании, но позже изъявившими интерес к его результатам и проведению апостериорного (*post-hoc*) анализа.

Благодаря исследованию EUFEST мы узнали много нового о проблемах и возможностях проведения многоцентровых, многонациональных исследований, а исследовательская группа EGRIS стала более сплоченной, опытной и полной энтузиазма.

Со временем состав группы изменился: были приняты новые участники (на основании рекомендаций действующих членов группы), принята политика «одна страна/один представитель». К 2009 году, например, в группу вошли еще пять членов/стран, а именно S. Dollfus (Франция), M. Davidson (Израиль), R. Kahn (Нидерланды), W. Rössler (Швейцария) и J. Rybakowski (Польша); кроме того, к группе присоединился B. Glenthøj (Дания) после ухода J. Gerlach на пенсию.

В процессе поиска инновационных идей, разработки новых протоколов исследований и подачи заявок на финансирование, группа присоединилась к сетевой инициативе Европейского колледжа нейрпсихофармакологии (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP) и создала Сеть ECNP по шизофрении (ECNP Schizophrenia Network). Однако через пару лет EGRIS решила вернуться к прежней автономии и стилю работы. Часть группы все же осталась в Сети ECNP по шизофрении; под моим руководством в Сеть вошли и новые члены, которые ранее не были участниками EGRIS, сосредоточив свои усилия на исследованиях негативных симптомов шизофрении<sup>3,4</sup>.

В 2012 году EGRIS одобрила еще одно крупное многоцентровое многонациональное исследование – Европейское исследование применения антипсихотиков длительного действия при шизофрении (European Longacting Antipsychotics in Schizophrenia Trial – EULAST). Группа отошла от постулирования того, что прекращение приема антипсихотических препаратов является наиболее значимой причиной рецидива, и пришла к выводу, что исследование, сравнивающее инъекционные антипсихотики пролонгированного действия с соответствующими пероральными фор-

мами, могло бы пролить некоторый свет на продолжающуюся дискуссию относительно эффективности различных форм в снижении рецидивов<sup>5</sup>.

На разработку исследования, определение участвующих центров и поиск ресурсов для его проведения потребовалось несколько лет. Пятьдесят психиатрических центров, расположенных в 15 европейских странах и Израиле, присоединились к этому крупному, практико-ориентированному, открытому, рандомизированному клиническому исследованию, сравнивающему инъекционные антипсихотики пролонгированного действия с их пероральными эквивалентами у пациентов с шизофренией на ранней стадии заболевания. В начале 2015 года исследовательские центры начали набор пациентов, который завершился в декабре 2018 года, а последний визит в рамках исследования состоялся в августе 2020 года. Недавно была опубликована статья, в которой представлены результаты исследования<sup>6</sup>.

EGRIS недавно обновила свой состав и руководство. Я возглавляю группу в роли председателя, P. Falkai (Германия) в роли сопредседателя; M. Weiser (Израиль) будет казначеем группы; и I. Winter (Нидерланды) выступит в роли секретаря. Остальные члены группы: С. Arango (Испания), I. Bitter (Венгрия), P. Dazzan (Великобритания), S. Dollfus (Франция), B. Glenthøj (Дания), A. Hofer (Австрия), P. Mohr (Чехия), N. Stefanis (Греция), J. Tiihonen (Швеция) and R. van Winkel (Бельгия).

В своем нынешнем составе группа будет и дальше выполнять миссию по выявлению и устранению пробелов в европейских исследованиях шизофрении, применению инновационных подходов и содействию внедрению результатов исследований в клиническую практику по всей Европе.

### **Silvana Galderisi**

University of Campania «Luigi Vanvitelli», Naples, Italy

Перевод: Барканова Валерия, г. Москва

Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

### **Библиография**

1. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS et al. *Schizophr Res* 2005;78:147-56.
2. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. *Lancet* 2008;371:1085-97.
3. Mucci A, Vignapiano A, Bitter I et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:947-59.
4. Dollfus S, Mucci A, Giordano GM et al. *Front Psychiatry* 2022;13:826465.
5. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F et al. *World Psychiatry* 2022;21:295-307.
6. Winter-van Rossum I, Weiser M, Galderisi S et al. *Lancet Psychiatry* 2023;10:197-208.

DOI:10.1002/wps.2110

# Совершенствование психического здоровья через стимулирование здорового образа жизни у молодежи: одно из направлений Плана действий WPA на 2023–2026 годы

Wasserman D, Arango C, Fiorillo A, et al. Improving mental health through fostering healthy lifestyles in young people: one of the targets in the WPA Action Plan 2023-2026. *World Psychiatry*. 2023;22(3):488-489. doi:10.1002/wps.21146

Оценка здоровья человека на протяжении всей его жизни помогает понять, как раннее воздействие физических, средовых и психосоциальных факторов формирует будущее соматическое и психическое здоровье. В частности, влияние этих факторов в критические периоды жизни, например, в подростковом возрасте, впоследствии может приводить к серьезным изменениям состояния здоровья, восстановление которых может представлять значительную сложность<sup>1,2</sup>.

Основы соматического и психического здоровья закладываются в молодости. Более 80% курильщиков табака начали курить в возрасте с 12 до 25 лет. Во многих странах употребление алкоголя начинается до 15 лет, причем 13,6% подростков с 15 до 19 лет сообщают о частых эпизодах употребления алкоголя. Злоупотребление алкоголем в позднем подростковом возрасте имеет тенденцию сохраняться и во взрослой жизни и ассоциировано с развитием алкогольной зависимости. Начало употребления каннабиноидов часто приходится на возраст 18–19 лет, а начало их употребления в более раннем возрасте повышает риск развития расстройств, вызванных употреблением как каннабиноидов, так и других психоактивных веществ (ПАВ). Также известно, что пик дебюта психических расстройств приходится на возраст около 14 лет<sup>3</sup>.

Соматическое и психическое здоровье неразрывно связаны. Молодые люди, демонстрирующие рискованное для здоровья поведение (курение, чрезмерное употребление алкоголя, опасное сексуальное поведение, недостаток сна, сидячий образ жизни, интенсивное использование социальных сетей), имеют существенно более высокий риск развития симптомов депрессии и тревоги, а также суицидальных мыслей<sup>4</sup>.

Комитет по Планированию WPA на 2020–2023 годы твердо убежден: «нет здоровья без психического здоровья». Мы уверены, что невозможно достичь психического здоровья без укрепления здоровья в целом. Соответственно, мы стремимся увеличить вклад WPA в достижение третьей Цели в области

устойчивого развития Организации Объединенных Наций (ООН): «Обеспечить здоровую жизнь и содействовать благополучию для всех в любом возрасте». Меры по укреплению здоровья и профилактике, предпринятые на ранних этапах жизни, играют важную роль для достижения хороших результатов на протяжении всей жизни. Нет никаких сомнений, что физическое и психическое здоровье идут рука об руку и подвержены различным воздействиям с раннего возраста. Таким образом, сосредоточение сил и ресурсов на профилактике является наиболее эффективным способом уменьшить бремя психических расстройств<sup>3</sup>.

Более 248 миллионов подростков, что составляет 14% от всего мирового населения подросткового возраста, страдают психическими расстройствами. Тревожные расстройства (4,31%), депрессивные расстройства (2,61%), синдром дефицита внимания и гиперактивности (2,39%) являются наиболее распространенными диагнозами в этой возрастной группе. Самоповреждения, депрессивные расстройства и тревожные расстройства занимают, соответственно, третье, четвертое и шестое места среди причин нетрудоспособности у молодежи, в то время как самоубийство является четвертой причиной смерти среди лиц в возрасте 15–19 лет<sup>5</sup>. По оценкам Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ), годовые потери в человеческом капитале из-за состояния психического здоровья детей эквивалентны 340,2 миллиарда долларов США, к которым добавляются потери в 47 миллиардов долларов США из-за самоповреждающего поведения. Кроме тяжелого бремени диагностированных психических расстройств, около 30% молодых людей в популяции испытывают симптомы субклинической тревоги и депрессии, связанные с функциональными нарушениями и суицидальностью.

Геополитические и экологические кризисы оказывают выраженное влияние на психическое здоровье молодежи. Пандемия COVID-19, вероятно, удвоила распространенность проблем с психическим здоровьем среди молодежи. В мире 1 из 4 молодых людей

сталкивается с клинически значимой депрессией, а 1 из 5 – с клинически значимой тревогой, причем девочки и дети старшего подросткового возраста наиболее подвержены этим симптомам<sup>6</sup>. Более того, в тот момент, когда люди начали адаптироваться к новой реальности в связи с окончанием пандемии, начало конфликта на Украине стало еще одним источником стресса. По данным ЮНИСЕФ, спустя год после начала масштабных боевых действий, 1,5 миллиона детей на Украине столкнулись с риском развития депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства и других проблем с психическим здоровьем.

В довершение ко всему, природные катаклизмы, шум и загрязнение воздуха, перенаселение и плохие условия проживания, миграция, нехватка продовольствия, экономический спад и климатические изменения оказывают серьезное негативное влияние на эмоциональное состояние и психическое здоровье детей и подростков. Предполагается, что риск депрессии и тревожных расстройств снижается благодаря отсутствию шума и восстанавливающим свойствам зеленых зон, поскольку они способствуют развитию осознанности и прерывают навязчивые размышления<sup>7</sup>. Кроме того, занятия вышеперечисленными, а также другими благоприятными видами досуговой деятельности могут сократить время, проводимое за экранами гаджетов и таким образом предотвратить негативное влияние на психическое здоровье<sup>8</sup>.

Для снижения нагрузки на психическое здоровье молодежи необходимо решать проблему как на системном, так и на индивидуальном уровне. Существуют научно обоснованные методы лечения психических расстройств у детей и подростков. Известно, что психотерапия, фармакотерапия, а также их комбинация уменьшают симптомы депрессии и тревоги. Тем не менее, как в развивающихся, так и в развитых странах существуют значительные пробелы в доступности мер, ресурсов и услуг для поддержания психического здоровья. В среднем страны тратят всего 2% от бюджета на здра-



воохранение на сферу психического здоровья, и только 7,1% расходов на исследования в области психического здоровья идут на профилактическое направление. Кроме того, ограниченные знания о психическом здоровье, страх социальной стигматизации, недостаточное доверие к специалистам в области психического здоровья мешают молодым людям и их родителям обращаться за помощью, что еще больше снижает ее доступность.

В этом контексте школы становятся важнейшей площадкой для предоставления мер по поддержанию психического здоровья. Благодаря роли, которую играет школа в жизни молодых людей, могут быть преодолены наиболее распространенные преграды к доступности помощи: время, место жительства, стигматизация, недостаток доверия. Ожидается, что за каждый доллар США, инвестированный в школьные мероприятия по борьбе с тревогой, депрессией и суицидом, в течение 80 лет вернется по 21,5 доллара США<sup>9</sup>.

Универсальные психосоциальные мероприятия, особенно те, которые включают тренинги межличностной коммуникации, эмоциональной регуляции, просвещение по вопросам алкоголя, наркотиков и образа жизни, могут улучшать психическое здоровье и сокращать рискованные формы поведения. Рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют, что, по сравнению с контрольными группами, те, кто посещал подобные мероприятия в школе, имели менее выраженные симптомы депрессии, тревоги, имели меньше суицидальных мыслей и реже совершали суицидальные попытки<sup>10,11</sup>.

Мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, также способствуют повышению психического благополучия молодежи. Сон – краеугольный камень, от которого зависит психическое здоровье, когнитивные функции, а также школьная успеваемость. Однако, до 70% молодых людей сообщают о том, что спят менее 8 часов каждую ночь. Установлено, что школьные программы по обучению гигиене сна значительно удлиняют общее время сна в будние и выходные дни, улучшают настроение, а более позднее начало уроков способствует увеличению продолжительности сна и снижению дневной сонливости<sup>12,13</sup>.

Соблюдение рекомендуемого уровня физической активности также имеет решающее значение для достижения хорошего соматического и психического здоровья. Исследования показали, что меры, направленные на повышение уровня физической активности, снижают симптомы депрессии, тревоги и стресса, одновременно повышая устойчивость, благоприятное самочувствие и самооценку молодых людей<sup>14</sup>. Существующие данные также свидетельствуют о положительном влиянии здорового питания на психическое здоровье у молодежи, хотя для подтверждения требуются дальнейшие исследования.

Ограничением общих мер по поддержанию психического здоровья у молодежи является то, что их эффект со временем ослабевает. Их положительное влияние на психическое здоровье сохраняется только тогда, когда полученные знания, копинг-стратегии, здоровый образ жизни и социальные навыки усваиваются и становятся частью повседневной жизни. В связи с этим План действий ВПА на 2023–2026 годы будет посвящен распространению комплексного подхода к улучшению психического здоровья и профилактике психических расстройств, начиная с раннего возраста в семьях, образовательных организациях и учреждениях здравоохранения<sup>15</sup>. Предшествующие усилия ВПА в этой области<sup>16,17</sup> были значительными, но в ближайшие три года абсолютным приоритетом станет формирование здорового образа жизни в дополнение к существующему лечению.

Здоровый образ жизни является отличным дополнением к существующим методам лечения психических расстройств. Он способствует повышению самоконтроля, способности принимать решения и уверенности в себе. При совместном ведении здорового образа жизни чувство одиночества сменяется ощущением принадлежности к группе.

Образовательные материалы в виде буклетов и видео, находящиеся в настоящее время на стадии разработки, будут распространяться с последующим исследованием их эффективности ВПА<sup>18</sup>.

Достижение этой цели требует многостороннего сотрудничества с участием семей, образовательных и социальных служб, психиатрических учреждений, а также научного сообщества.

**Danuta Wasserman<sup>1,2</sup>,  
Celso Arango<sup>3</sup>, Andrea Fiorillo<sup>4</sup>,  
Saul Levin<sup>5</sup>, Andrew Peters<sup>6</sup>,  
Prasad Rao<sup>7</sup>, Thelma Sanchez-  
Villanueva<sup>8</sup>, Aida Sylla<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>WPA President Elect; <sup>2</sup>National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM, CIBERSAM, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”, Naples, Italy; <sup>5</sup>Medical Director, American Psychiatric Association; <sup>6</sup>Former Chief Executive Officer, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; <sup>7</sup>Asha Hospital, Hyderabad, India; <sup>8</sup>Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Mexico; <sup>9</sup>University Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal

Перевод: Северцев Всеволод Владиславович, г. Москва

Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

#### Библиография

1. Kuruvilla S, Sadana R, Montesinos EV et al. Bull World Health Organ 2017;96:42-50.
2. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. World Psychiatry 2021;20:417-36.
3. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
4. Carli V, Hoven CW, Wasserman C et al. World Psychiatry 2014;13:78-86.
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Lancet 2020;396:1204-22.
6. Racine N, McArthur BA, Cooke JE et al. JAMA Pediatr 2021;175:1142-50.
7. Bray I, Reece R, Sinnott D et al. Environ Res 2022; 214(Pt. 4):114081.
8. Stiglic N, Viner RM. BMJ Open 2019;9:e023191.
9. UNICEF. The state of the world's children 2021. New York: UNICEF, 2021.
10. Zhang Q, Wang J, Neitzel A. J Youth Adolesc 2023; 52:195-217.
11. Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C et al. Lancet 2015;385:1536-44.
12. Chung K, Chan M, Lam Y et al. J School Health 2017;87:401-8.
13. Bowers JM, Moyer A. Sleep Health 2017;3:423-31.
14. Andermo S, Hallgren M, Nguyen TTD et al. Sports Med Open 2020;6:25.
15. Wasserman D. World Psychiatry 2021;20:209-10.
16. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
17. Baron D, Noordsy D. World Psychiatry 2021;20: 454-5.
18. Wasserman D. World Psychiatry 2023;22:343-4.

DOI:10.1002/wps.21146



# Международная консультативная экспертная группа ВПА по раннему вмешательству при психозах в странах с низким и средним уровнем дохода: актуальная информация о недавних мероприятиях

Singh SP, Javed A, Thara R, Chadda R, Iyer S, Stefanis N. The WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis in Low- and Middle-Income Countries: an update on recent relevant activities. *World Psychiatry*. 2023;22(3):489-490. doi:10.1002/wps.21130

В 2019 году Всемирная психиатрическая ассоциация (ВПА) инициировала создание Международной консультативной экспертной группы по раннему вмешательству при психозах (РВП) в странах с низким и средним уровнем дохода в рамках президентской программы<sup>1</sup>, соответствующей Плану действий ВПА на 2020–2023 годы<sup>2-4</sup>. В данной статье представлена актуальная информация о недавних мероприятиях, связанных с указанной программой.

ВПА организовала ряд симпозиумов и ключевых/пленарных докладов на международных конференциях, посвященных моделям РВП, их клинической эффективности, культурной адаптации и проблемам реализации в странах с низким и средним уровнем дохода. В число этих конференций вошли 21-й Всемирный конгресс по психиатрии (виртуальный формат, октябрь 2021 г.); Вебинар ВПА / Национального института исследований в области здравоохранения и ухода Великобритании (UK National Institute for Health and Care Research – NIHR) по РВП в странах с низким и средним уровнем дохода (декабрь 2021 г.); Тематическая конференция ВПА «Общественное здравоохранение и связанные с ним возможности» (Лахор, Пакистан, март 2022 г.); 22-й Всемирный конгресс по психиатрии (Бангкок, Таиланд, август 2022 г.); и Тематическая конференция ВПА «Раннее вмешательство на протяжении всей жизни» (Афины, Греция, июнь 2022 г.).

В качестве иллюстрации можно привести следующие недавние примеры (список не является исчерпывающим) программ РВП в странах с низким и средним уровнем дохода: специализированную службу РВП Фонда исследования шизофрении (Schizophrenia Research Foundation – SCARF) в Ченнаи, Индия<sup>5</sup>, разработанную в сотрудничестве с Программой профилактики и раннего вмешательства при психозах в Монреале<sup>6</sup>; Программу Чилийского университета по вмешательству для молодежи из групп ультравысокого риска<sup>7</sup>; и пилотную службу РВП в Малави<sup>8</sup>.

Учитывая, что нехватка кадров в области психического здоровья, раз-

дробленность систем здравоохранения и ограниченные возможности для исследований и реализации являются существенными препятствиями для внедрения таких программ в странах с низким и средним уровнем дохода, была сформирована сеть Уорик – Индия – Канада (Warwick – India – Canada – WIC) с общей стратегической целью снижения бремени психотических расстройств в условиях ограниченных ресурсов<sup>9</sup>. Эта сеть объединила знания и опыт четырех международно признанных учреждений: Уорикского университета, Великобритания; Университета Макгилла, Канада; Всеиндийского института медицинских наук (All India Institute of Medical Sciences – AIIMS), Нью-Дели, Индия; и SCARF в Ченнаи, Индия. Наибольшая когорта случаев первого психотического эпизода в странах с низким и средним уровнем дохода была набрана и прошла наблюдение в рамках программы WIC в SCARF и AIIMS. Был разработан комплексный пакет биопсихосоциальной помощи, готовый к использованию в любых условиях стран с низким и средним уровнем дохода.

Интеграция религиозной/традиционной/народной медицины со службами охраны психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода представляется перспективным направлением для выявления нелеченных психозов в обществе, однако такое сотрудничество сталкивается с серьезными проблемами. Установление доверительных отношений является сложной задачей, обеспечение непрерывного обучения и контроля после завершения проекта требует значительных усилий, а долгосрочную стабильность программы проще обещать, чем реализовать. В исследовании Совместной системы ухода для улучшения исхода психоза (Collaborative Shared care to Improve Psychosis Outcome – COSIMPO)<sup>10</sup> оценивалась эффективность совместной системы ухода (collaborative shared care – CSC) при психозах, оказываемой традиционными целителями и поставщиками первичной медико-санитарной помощи, в сравнении с усовершенствованной

стандартной помощью в Гане и Нигерии. При последующем наблюдении через 6 месяцев участники, рандомизированные в модель CSC, демонстрировали значительно меньшую выраженность симптомов. CSC способствовала существенному сокращению общих затрат на уход. Такие модели создают перспективу их масштабного применения в странах с низким и средним уровнем дохода. Новые программы такого сотрудничества в настоящее время реализуются в Нигерии и Бангладеш.

Цифровые технологии могут сыграть ключевую роль в преодолении ограничений ресурсов и инфраструктуры в странах с низким и средним уровнем дохода<sup>11</sup>. В рамках исследования раннего психоза WIC<sup>9</sup> было совместно разработано приложение *Saksham* для людей, страдающих шизофренией, и лиц, осуществляющих за ними уход. Приложение готово к широкому применению в Индии. Телепсихиатрия предлагает еще один инновационный подход к оказанию помощи людям в сельских регионах, которые в противном случае не имели бы доступа к лечению. В Индии было запущено несколько моделей телепсихиатрии: модель телепсихиатрии SCARF *STEP*<sup>12</sup>; веб-приложение *psychiatristonweb*<sup>13</sup>; модель *Ganiyari*; и модель *hub-and-spoke* Национального института психического здоровья и нейронаук (National Institute of Mental Health and Neurosciences – NIMHANS)<sup>14</sup>. Новые данные свидетельствуют о том, что перечисленные модели улучшают соблюдение режима приема лекарств и визитов к врачу, а также приводят к снижению числа рецидивов и госпитализаций.

Наша Экспертная группа представит подробный план действий с рекомендациями на предстоящей Генеральной ассамблее ВПА, который будет включать следующие принципы:

- Раннее вмешательство должно стать целью научной секции ВПА, для развития этого направления, обмена экспертными мнениями в контексте быстро меняющейся ситуации в области РВП в странах с низким и средним уровнем дохода, а также предоставления образования и поддержки врачам.

- В странах с низким и средним уровнем дохода услуги РВП не должны сосредотачиваться только на первых эпизодах, важно также предоставлять качественную клиническую помощь при ранних и уже развившихся нелеченных или некорректно леченных психозах.
- Модели совместного ухода, такие как COSIMPO, предоставляют возможность для масштабного расширения программ РВП в странах с низким и средним уровнем дохода за счет использования местных ресурсов.
- Модели раннего вмешательства в странах с низким и средним уровнем дохода должны разрабатываться совместно с лицами, имеющими жизненный опыт в качестве пациентов или людей, осуществляющих уход за ними.
- Необходимы меры со стороны системы здравоохранения для повышения грамотности в области психического здоровья и снижения стигмы, чтобы облегчить ранний доступ к медицинской помощи.
- Существует необходимость в программах по наращиванию потенциала на клиническом, исследовательском уровне и уровне внедрения.

- Существует необходимость в региональных и национальных встречах с участием заинтересованных сторон для развития сети сотрудничества, которая будет способствовать разработке и реализации РВП.
- Телепсихиатрия и применение цифровых технологий могут способствовать расширению доступа к услугам для лиц, проживающих в сельской местности, и обеспечить более экономически эффективный подход.

**Swaran P. Singh<sup>1</sup>, Afzal Javed<sup>2,3</sup>, Rangaswamy Thara<sup>4</sup>, Rakesh Chadda<sup>5</sup>, Srividya Iyer<sup>6</sup>, Nikos Stefanis<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Mental Health and Wellbeing Research, University of Warwick, Warwick, UK; <sup>2</sup>WPA President; <sup>3</sup>Fountain House, Lahore, Pakistan; <sup>4</sup>Schizophrenia Research Foundation, Chennai, India; <sup>5</sup>All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; <sup>6</sup>McGill University, Montreal, Canada; <sup>7</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Авторы благодарят G. Mohan, оказавшего помощь в составлении данной работы.

Перевод: Барканова Валерия, г. Москва  
Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

## Библиография

1. Singh SP, Javed A, on behalf of the WPA Expert International Panel for Early Intervention in Psychosis. *World Psychiatry* 2020;19:122.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
4. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
5. Dhandapani VR, Ramachandran P, Mohan G et al. *Early Interv Psychiatry* 2021;15:739-41.
6. Malla A, Iyer SN, Rangaswamy T et al. *Br J Psychiatry* 2020;217:514-20.
7. Gaspar PA, Castillo RI, Maturana A et al. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:328-34.
8. Kaminga AC, Myaba J, Dai W et al. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:594-605.
9. Singh SP, Mohan M, Iyer SN et al. *BMJ Open* 2021;11:e046362.
10. Gureje O, Appiah-Poku J, Bello T et al. *Lancet* 2020;396:612-22.
11. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
12. Thara R, John S, Chatterjee S. *Int J Mental Health* 2013;42:77-90.
13. Malhotra S, Chakrabarti S, Shah R et al. *BMC Res Notes* 2014;7:1-11.
14. Naskar S, Victor R, Das H et al. *Indian J Psychol Med* 2017;39:223-42.

DOI:10.1002/wps.21130

# Программа по обмену под эгидой Всемирной психиатрии: расширение кругозора молодых психиатров

Pinto da Costa M, Cheung G, Larnaout A, et al. *The World Psychiatry Exchange Program: expanding the world of early career psychiatrists. World Psychiatry. 2023;22(3):490-491. doi:10.1002/wps.21131*

Глобальное развитие предполагает, что открытость миру является необходимым условием. В психиатрии это межкультурное взаимодействие еще более актуально, учитывая разнообразие симптомов заболеваний и их классификации<sup>1</sup>, а также растущее количество этнических диаспор по всему миру<sup>2</sup>. Однако, несмотря на то что начинающие специалисты стремятся уехать за границу за приобретением навыков в сфере глобального здравоохранения, такая возможность остается труднодоступной для многих из них.

В связи с этим, в соответствии с планом действий на 2020–2023 годы<sup>3-5</sup>, Секция молодых психиатров ВПА выступила с впечатляющей инициативой создания программы по обмену под эгидой Всемирной психиатрии<sup>6</sup>.

Данный проект является инновационным, поскольку прежде не существовало аналогичных международных программ по обмену для психиат-

ров. Концепт довольно прост – предложить начинающим специалистам по всему миру бесплатные программы по обмену за границы. На раннем этапе своей карьеры участники смогут получить ценный опыт благодаря изучению различных систем оказания психиатрической помощи, проявлений заболеваний и вариантов их лечения, а также узнать разные практические особенности работы в сфере психического здоровья. У участников будет возможность изучать работу клиник и посещать различные образовательные мероприятия в зависимости от того, что предлагает принимающее учреждение. Более того, они смогут общаться с коллегами из другой страны. Персонал принимающих учреждений, в свою очередь, сможет открыть для себя новые идеи и увидеть другой взгляд на их сферу деятельности благодаря увлеченным начинающим психиатрам, которые стремятся узнать о разных

культурах и методах практики в психиатрии.

Секция молодых психиатров впервые открыла запись на программу по обмену в октябре 2021 года. С учетом ограничений по выезду в связи с пандемией COVID-19 мы предлагали проводить обмен в двух форматах: очно и дистанционно. Первая программа по обмену началась с нашего объявления о наличии мест в разных странах мира, включавших Бельгию, Бразилию, Хорватию, Иран, Новую Зеландию, Тунис и Великобританию. Мы получили 49 заявок от молодых психиатров (от 25 до 44 лет) из Африки (28 человек, 57%), Азии (11 человек, 23%), Европы (9 человек, 18%) и Америки (1 человек, 2%). Из них 61% были ординаторами, а 39% – молодыми психиатрами с опытом работы не более семи лет.

В 2022 году 10 начинающих специалистов прошли программу по обмену в Азии (N=4), Европе (N=3), Африке

(N=2) и Океании (N=1). Нами была собрана обратная связь от участников программы. Большая часть (90%) была «полностью согласна» с утверждениями о том, что процесс подачи заявки был удобным, а коммуникация с местным координатором принимающего их учреждения была доступной. Большинство также согласилось с тем, что им понравилось учреждение, в котором проходил обмен (если таковой проходил очно). Несколько участников подчеркнули «отличную возможность улучшить свои навыки и получить знания», а также возможность участия в «различной клинической деятельности госпиталя».

Некоторые также отметили, что у них была возможность «обсудить очень интересные и сложные клинические случаи» и что персонал принимающего учреждения обеспечил перевод консультаций с пациентами и презентаций во время семинаров на английский, если тот не являлся официальным языком страны, в которой проходил обмен. Этот опыт (включая приобретенные полезные связи) был описан участниками, как показывающий «потрясающее взаимодействие между неврологией, когнитивными науками и психиатрией». Некоторые из них написали статьи в процессе обмена или после него, которые впоследствии были опубликованы в рецензируемых научных журналах, а сами участники были указаны первыми авторами. Стоит отметить, что, исходя из опроса, все участвующие остались довольны программой по обмену и порекомендовали бы ее знакомым.

Чтобы подготовиться ко второй программе по обмену под эгидой Всемирной психиатрии, мы отправили предложение в конце 2022 года участникам Секции и связались с еще большим количеством кафедр и стран, которые были бы заинтересованы в приеме молодых психиатров по этой

программе. Мы рады представить новые принимающие страны в нашем списке – Австралию, Индию и Испанию, которые готовы предложить места начинающим психиатрам в 2023 году.

Успех данного проекта под эгидой Всемирной психиатрии доказывает ценность международных программ по обмену для начинающих специалистов. Первая программа по обмену, проведенная в прошлом году, имела множество положительных отзывов от участников, которые рассказали о своем позитивном опыте и подчеркнули возможность приобретения новых знаний и улучшения своих навыков. Они также сообщили, что были довольны конечным результатом совместных усилий между участниками и принимающей стороной в рамках этого обмена. Данная программа способствовала приобретению универсальных навыков и соотнесла возможности образования, исследований и инноваций. Она также оказалась способом приобретения знаний в формальной и неформальной обстановке, помогая находить новые связи и укрепляя международное партнерство. Открывая заявки на нашу следующую, вторую по счету программу по обмену, мы с радостью сообщаем о ее расширении в новых странах. Оно позволит нам предложить еще больше возможностей для начинающих психиатров получить ценные знания и перспективы в дальнейшем. Мы надеемся, что программа по обмену под эгидой Всемирной психиатрии будет и дальше поддерживать и вдохновлять новое поколение специалистов расширять свой кругозор и строить надежные, значимые отношения с зарубежными коллегами.

**Mariana Pinto da Costa<sup>1,2</sup>,  
Gary Cheung<sup>3</sup>, Amine  
Larnaout<sup>4</sup>, Rodrigo Ramalho<sup>5</sup>,**

**Irena Rojnic<sup>6</sup> Palavra<sup>6</sup>, Moham-  
madreza Shalbafan<sup>7</sup>, Tiago Costa<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>South London and Maud – sley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Department of Psychological Medicine, School of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Razi Hospital, Faculty of Medicine of Tunis, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia; <sup>5</sup>Department of Social and Community Health, School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>6</sup>University Psychiatric Hospital Sveti Ivan, Zagreb, Croatia; <sup>7</sup>Mental Health Research Center, Psychosocial Health Research Institute, Department of Psychiatry, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>8</sup>Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Перевод: Бурлакова Ольга Алексеевна,  
г. Лион, Франция

Редактура: Коврижных Иван Владимирович,  
г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Pinto da Costa M, Ng RMK, Reed GM. World Psychiatry 2021;20:148-9.
2. Pinto da Costa M, Giurgiuca A, Holmes K et al. Eur Psychiatry 2017;45:174-81.
3. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
4. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
5. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
6. Pinto da Costa M. World Psychiatry 2020;19:127-8.
7. Kamalzadeh L, Shariati B, Keshavarz-Akhlaghi AA et al. Acad Psychiatry 2023; doi: 10.1007/s40596-023-01766-w.
8. Naskar C, Cheung G, Pinto da Costa M et al. Asian J Psychiatry 2022;78:103287.
9. Ben Said C, Abid HB, Shalbafan M et al. BJPsych Int 2023; doi:10.1192/bji.2023.11.
10. Pinto da Costa M, Sartorius N. Asian J Psychiatry 2022;75:103223.

DOI:10.1002/wps.21131

## Рабочая группа ВПА по работе со студентами-медиками: новые достижения и онлайн-ресурсы

Liu HY, Azeem MW, Imran N, et al. WPA Working Group on Medical Students: new accomplishments and online resources. *World Psychiatry*. 2023;22(3):491-492. doi:10.1002/wps.21132

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19, войн и экономических потрясений крайне важно, чтобы службы охраны психического здоровья получали поддержку<sup>1-4</sup>. Люди остро нуждаются в помощи психиатров, однако специалистов не хватает, а доступ к помощи ограничен. Особенно

заметно это в странах с низким и средним уровнем дохода<sup>5</sup>.

В Плане действий ВПА на 2020–2023 годы в качестве важного направления развития выделяется популяризация психиатрии среди студентов-медиков<sup>6</sup>. С этой целью в декабре 2020 года при поддержке и участии

президента ВПА и преподавателей медицинских вузов из Катара, США, Канады, Пакистана, Индии, Австралии, Мексики и Великобритании была создана и начала работу Рабочая группа ВПА по работе со студентами-медиками (WPA Working Group on Medical Students).



В задачи этой рабочей группы входят: поиск возможностей для популяризации психиатрии как профессии среди студентов-медиков; поиск организаций и лиц, заинтересованных в участии и продвижении Рабочей группы ВПА по развитию психиатрии среди студентов-медиков; поддержание связи с другими рабочими группами WPA по вопросам студентов-медиков; поддержка студентов-медиков во всем мире<sup>7</sup>.

Чтобы восполнить нехватку кадров в области психического здоровья, необходимо побороть стигму, связанную с этой профессией<sup>8</sup>. Заняться этим предстоит преподавателям. С этой целью Рабочая группа ВПА подготовила видеоролик «Stigma» («Стигма»), в котором студенты-медики из Австралии, Бразилии, Канады, Эквадора, Египта, Ганы, Индонезии, Непала, Португалии, Таиланда, Турции и Южной Африки обсуждают влияние стигмы на выбор профессии психиатра. Главная тема обсуждения – необходимость говорить о психическом здоровье открыто, развенчивать мифы и предубеждения. Ролик доступен на английском, французском, испанском и русском языках на сайте ВПА, чтобы преподаватели медицинских вузов могли рассказать о нем своим стажерам и студентам-медикам.

В дополнение к видеоматериалам Рабочая группа продолжает разработку бесплатных онлайн-модулей для преподавателей психиатрии, которые находятся в открытом доступе. Дистанционное обучение стало важной частью учебы студентов-медиков с началом пандемии COVID-19 – оно дает возможность учиться в удобном для студентов темпе<sup>9,10</sup>. Модули охватывают следующие темы: «Благополучие студентов-медиков и забота о себе», «Стигма в психиатрии – барьеры и способы их преодоления» и «Введение в психиатрию – что это и для чего». Модули разработали международные группы преподавателей психиатрии и студенты-медики. Найти их можно на образовательном портале ВПА<sup>11</sup>.

Рабочая группа организовала семь очных мероприятий, направленных на популяризацию психиатрии среди студентов-медиков, обсуждение во-

просов благополучия и карьерного равенства. Во время Всемирного конгресса 2022 года в Бангкоке (Таиланд) группа посетила преподавателей и студентов-медиков больницы Siriraj Hospital, чтобы поделиться с ними онлайн-ресурсами и рассказать о том, как справляться с эмоциональным выгоранием. Члены рабочей группы также организовали мероприятия для студентов-медиков на тематических и региональных конференциях ВПА в Карачи (Пакистан) и Калькутте (Индия) в 2023 году.

В дополнение к очным конференциям Рабочая группа способствует глобальному вовлечению студентов-медиков во всем мире, проводя конкурсы эссе, художественных произведений и видеороликов на тему психиатрии. Что касается конкурса эссе, то Рабочая группа получила более 150 работ из

39 стран на тему «Прерванное молчание: почему стигма – барьер к психическому здоровью». 16 лучших эссе, отобранных международной группой психиатров, были опубликованы в электронной книге ВПА. В марте 2022 года во время тематического конгресса ВПА в Лахоре (Пакистан) провели конкурс рисунков, в котором приняли участие студенты и аспиранты медицинских вузов, а также студенты смежных специальностей, интересующиеся психиатрией. Наконец, на региональном конгрессе ВПА в Калькутте (Индия) в апреле 2023 года прошел конкурс коротких видеороликов на тему «Значение психиатрии в медицине». 27 видеороликов представили студенты-медики из стран Южно-Азиатской ассоциации регионального сотрудничества (СА-АРК): Афганистана, Бангладеш, Бутана, Индии, Мальдив, Непала, Пакистана и Шри-Ланки.

Рабочая группа также активно участвует в научных исследованиях по вопросам медицинского образования и психиатрии. С этой деятельностью можно ознакомиться на специальном разделе сайта ВПА ([www.wpanet.org/wgonmedicalstudents](http://www.wpanet.org/wgonmedicalstudents)).

В перспективе Рабочая группа планирует: а) провести дополнительные конкурсы эссе для популяризации психиатрии как профессии; б) публиковать обзоры учебных программ по

психиатрии в медицинских вузах разных стран; в) провести виртуальные и очные мероприятия по популяризации психиатрии среди студентов-медиков и борьбе с выгоранием студентов; г) взаимодействовать с региональными и международными организациями по популяризации психиатрии; д) выступать с докладами на конгрессах ВПА и других национальных и международных конференциях; е) популяризовать психиатрию в медиа и соцсетях.

**Howard Y. Liu<sup>1,2</sup>, Muhammad Waqar Azeem<sup>1,3</sup>, Nazish Imran<sup>1,4</sup>, Bernardo Ng<sup>1,5</sup>, Khalid Bazaid<sup>1,6</sup>, Pronob K. Dalal<sup>1,7</sup>, Sridevi Sira Mahalingappa<sup>1,8</sup>, Mohan Isaac<sup>1,9</sup>, Afzal Javed<sup>10, 11</sup>**

<sup>1</sup>WPA Working Group on Medical Students;

<sup>2</sup>University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA;

<sup>3</sup>Sidra Medicine, Weill Cornell Medicine, Doha, Qatar;

<sup>4</sup>King Edward Medical University, Mayo Hospital, Lahore, Pakistan;

<sup>5</sup>Sun Valley Behavioral Medical and Research Center, Imperial, CA, USA;

<sup>6</sup>Royal Ottawa Mental Health Center, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada;

<sup>7</sup>King George's Medical University, Lucknow, India;

<sup>8</sup>South London & Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK;

<sup>9</sup>University of Western Australia, Fremantle Hospital, Fremantle, WA, Australia;

<sup>10</sup>WPA President;

<sup>11</sup>Pakistan Psychiatric Research Centre, Fountain House, Lahore, Pakistan

Перевод: Васильева Эввали Николаевна,

г. Санкт-Петербург

Редактура: Коврижных Иван Владимирович,

г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
2. Kestel D. World Psychiatry 2022;21:333-4.
3. Freeman M. World Psychiatry 2022;21:391-2.
4. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
5. Heinz A, Liu S. World Psychiatry 2022;21:423-4.
6. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
7. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. World Psychiatry 2022;21:328-30.
8. Heinz A, Liu S. World Psychiatry 2022;21:4234.
9. Naciri A, Radid M, Kharbach A et al. J Educ Eval Health Prof 2021;18:27.
10. Hawa R, Klapheke M, Liu H et al. Acad Psychiatry 2017;41:408-10.
11. Ng RMK. World Psychiatry 2021;20:312-3.

DOI:10.1002/wps.21132

# Подготовка нового поколения ученых-клиницистов в области детской и подростковой психиатрии: рекомендации президентской целевой Рабочей группы ВПА

Szatmari P, Kieling C, Raballo A, Skokauskas N, Leventhal B. Nurturing the next generation of clinician-scientists in child and adolescent psychiatry: recommendations from a WPA Presidential Task Force. *World Psychiatry*. 2023;22(3):493-494. doi:10.1002/wps.21133

Ученые-клиницисты – это работники здравоохранения, которые посвящают исследованиям не менее половины своего рабочего времени<sup>1</sup>. Есть опасение, что количество таких специалистов слишком мало, чтобы удовлетворить потребности населения. Например, с 1983 по 2003 год число ученых-клиницистов в США сократилось на 22%<sup>1</sup>. Согласно отчету Национальных институтов здравоохранения США (US National Institutes of Health) за 2012 год<sup>2</sup>, ученые-клиницисты составляют лишь 1,5% от общего числа врачей. Нам не удалось найти данные о доле ученых-клиницистов в детской и подростковой психиатрии, но мы полагаем, что она еще ниже, чем в других медицинских специальностях.

Нам также неизвестно о каком-либо обсуждении плана кадрового обеспечения детской и подростковой психиатрии, которое включало бы оценку количества ученых-клиницистов, в которых нуждается эта область, и их распределение по странам с высоким и низким или средним уровнем дохода. Поскольку большинство детей и подростков в мире проживает в странах с низким или средним уровнем дохода, кадровый потенциал, необходимый для поддержки клинических инноваций в области психического здоровья в этих странах, представляет собой актуальную кадровую проблему.

Исследования в других дисциплинах показывают, что отсутствие наставников и организованных программ подготовки исследователей играет существенную роль в нехватке клиницистов-ученых<sup>3</sup>. Главная проблема – в процессе обучения. Студентам и ординаторам не хватает времени для изучения методологии исследований, чтения литературы и проведения собственных небольших исследований и участия в исследовательских проектах руководителей.

Научно-исследовательская подготовка в детской и подростковой психиатрии переживает кризис. Решение проблемы зависит от нашей решимости сосредоточиться на психическом здоровье сегодняшних детей и подростков и одновременно развивать ре-

сурсы, необходимые для поддержания психического здоровья и благополучия детей и подростков в будущем. Сделать это можно только с помощью новых научно обоснованных методов лечения, разработанных учеными-клиницистами. Существуют данные, свидетельствующие об эффективности программ подготовки ученых-клиницистов, по крайней мере в странах с высоким уровнем дохода, в медицине и хирургии<sup>4</sup>, а также во взрослой и общей психиатрии<sup>5</sup>. Есть лишь одно сообщение об успешной программе обучения в области детской и подростковой психиатрии<sup>6</sup>. Успешной программу обучения делают несколько факторов: объединение клинического и научного интереса обучающегося<sup>7</sup>; активная поддержка программы руководителями департаментов и политиками; возможность финансирования небольших исследований обучающихся, не связанных с научной деятельностью руководителя.

В ряде ключевых работ<sup>8-10</sup> представлены рекомендации по подготовке клиницистов-ученых, основанные на вышеперечисленных составляющих. Президентская целевая группа ВПА по детской и подростковой психиатрии, созданная в рамках Плана действий ВПА на 2020–2023 годы<sup>11-14</sup>, пересмотрела и переосмыслила эти материалы в виде краткого набора стратегических рекомендаций. Они заключаются в следующем:

Создать международную рабочую группу детских и подростковых психиатров из стран как с высоким, так и с низким и средним уровнем дохода. Она займется разработкой практической программы поддержки обучающихся и начинающих карьеру ученых-клиницистов;

Предложить надгосударственным и национальным профессиональным и государственным органам поддерживать и проконтролировать результаты программ подготовки ученых-клиницистов. Это необходимо, чтобы обеспечить возврат инвестиций, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода;

Разработать «дорожную карту», чтобы определить количество ученых-клиницистов, в которых нуждается регион, с учетом распространенности проблем психического здоровья в населении;

Начать диалог с национальными органами, регулирующими образование. С их помощью можно реализовать краткосрочные программы клинической подготовки ученых-клиницистов;

Учитывать разнообразие населения и проблемы, связанные с дискриминацией и предвзятостью относительно лиц с психическими расстройствами, во время подготовки учащихся.

Наша область находится на переломном этапе. Мы опасаемся, что бездействие приведет к постепенному «вымиранию» ученых-клиницистов в детской и подростковой психиатрии. Пренебрегая этой проблемой, мы поставим в невыгодное положение детей, которые будут нуждаться в нашей помощи и нашей науке в ближайшие десятилетия.

Пришло время позаботиться о будущих поколениях детей и подростков, которые будут нуждаться в помощи, основанной на клинических достижениях, которые разрабатывают ученые-клиницисты сегодня. Эффективность наших клинических вмешательств для нужд детской и подростковой психиатрии можно повысить только путем поддержки и воспитания следующего поколения ученых-клиницистов в этой области.

**Peter Szatmari<sup>1</sup>, Christian Kieling<sup>2</sup>, Andrea Raballo<sup>3</sup>, Norbert Skokauskas<sup>4</sup>, Bennett Leventhal<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Cundill Centre for Child and Youth Depression, Centre for Addiction and Mental Health, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, and Child & Adolescent Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>3</sup>Faculty of Biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana, Lugano, and Department of Health and Social Care, Repubblica e Cantone Ticino, Mendrisio, Switzerland; <sup>4</sup>Centre for Children and Youth

Mental Health and Child Welfare, Central Norway, and Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; <sup>5</sup>University of Chicago, Chicago, IL, USA

Авторы благодарят N. Rosenblum за плодотворное обсуждение обучения ученых-клиницистов.

Перевод: Васильева Эвлали Николаевна, г. Санкт-Петербург  
Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

#### Библиография

1. Ley TJ, Rosenberg LE. JAMA 2005;294:1343-51.
2. National Institutes of Health. Physician-Scientist Workforce Working Group Report. Bethesda: National Institutes of Health, 2014.
3. Yin C, Steadman PE, Apramian T et al. Clin Invest Med 2017;40:E95-101.
4. Kosik RO, Tran DT, Fan AP et al. Eval Health Prof 2016;39:3-20.
5. Bhat V, Leong K, Lee J et al. Can J Psychiatry 2014;59:268-75.
6. Calhoun A, Bloch MH, Stubbe D et al. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020;14:21.
7. Permar SR, Ward RA, Barrett KJ et al. J Clin Invest 2020;130:1058-61.
8. Revet A, Hebebrand J, Bhide S et al. Eur Child Adolesc Psychiatry 2018;27:263-5.
9. Strong MJ, Busing N, Goosney DL et al. Acad Med 2018;93:172-8.
10. Thabrew H, Henderson S, Hazell P et al. Aust N Z J Psychiatry 2017;51:971-3.
11. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
12. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
13. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
14. Campion J, Javed A. World Psychiatry 2022;21:330-1.

DOI:10.1002/wps.21133

## Отчет о текущей деятельности Рабочей группы ВПА по цифровизации в сфере охраны психического здоровья

Volpe U, Ramalho R, Orsolini L, et al. An update from the WPA Working Group on Digitalization in Mental Health and Care. *World Psychiatry*. 2023;22(3):494-495. doi:10.1002/wps.21143

Доля лиц с психическими расстройствами, не получающих необходимую помощь, во всех странах мира в среднем составляет 50% с возрастанием этого значения вплоть до 90% в странах, располагающих наименьшими ресурсами<sup>1</sup>. В сектор психиатрической помощи все чаще внедряют новые возможности цифрового здравоохранения, которые могут помочь значительно сократить этот пробел. Хотя применение телемедицинских технологий в психиатрической службе имеет долгую историю и убедительную эмпирическую доказательную базу, их внедрение в рутинную психиатрическую практику на протяжении многих лет оставалось недостаточным<sup>2</sup>. Однако после пандемии COVID-19 телемедицинские технологии становятся частью повседневной клинической практики, и в связи с этим довольно быстро появляются как новые возможности, так и новые проблемы и вызовы<sup>3</sup>.

Цифровизация в сфере охраны психического здоровья открывает некоторые ценные возможности (от цифровой терапии до цифрового фенотипирования, дополненной реальности, социальных сетей и искусственного интеллекта)<sup>4,5</sup>, которые внесут значительный вклад в предоставление, поддержку и улучшение психиатрической помощи во всем мире в ближайшие годы<sup>6</sup>, что особенно важно для более молодых поколений<sup>7-9</sup>. Однако, внедрение новых цифровых клинических возможностей происходит в разных странах разными темпами, и зачастую воплощение цифровизации в жизнь происходит далеко не оптимальным путем.

Уже создано множество национальных и международных инициатив по продвижению цифровизации в сфере охраны психического здоровья. Например, в Европе при поддержке Европейского фонда регионального развития (European Regional Development Fund) был реализован проект по увеличению распространенности предоставления и улучшению качества электронных услуг в области охраны психического здоровья в шести странах: Бельгии, Франции, Германии, Ирландии, Нидерландах и Великобритании (проект «Платформа инноваций и внедрения цифровых услуг в сфере охраны психического здоровья Северо-Западной Европы», «e-Mental Health Innovation and Transnational Implementation Platform North-West Europe – eMAN») <sup>10</sup>. Европейская психиатрическая ассоциация также запустила ряд инициатив (например, были организованы научные симпозиумы на ежегодных конгрессах Европейской психиатрической ассоциации, создана рабочая группа по цифровизации в сфере охраны психического здоровья, разработаны серия учебных курсов и пакет обучающих видео) с целью обеспечения более равномерного распространения цифровизации в сфере охраны психического здоровья по всей Европе<sup>11</sup>. Согласно последним данным, цифровые вмешательства в сфере охраны психического здоровья в странах с низким уровнем доходов могут представлять собой весьма полезную опцию, если, конечно, их потенциал будет адекватно оценен и они будут адекватно реализованы<sup>12</sup>.

Таким образом, необходимы дальнейшие действия для обеспечения рав-

нозначного внедрения цифровых технологий в сферу охраны психического здоровья и их воздействия на нее на мировой арене. Рабочая группа Всемирной психиатрической ассоциации (ВПА) по цифровизации в сфере охраны психического здоровья стремится улучшить мировые показатели уровня оказания психиатрической помощи путем внедрения цифровых инструментов и программ, способствуя тем самым преобразованию систем здравоохранения таким образом, чтобы увеличить уровень всеобщего охвата услугами здравоохранения. Специалисты рабочей группы, созданной в 2020<sup>13</sup> году и возглавляемой W. Gaebel, U. Volpe и R. Ramalho, тесно взаимодействуют и с экспертами в области цифровой психиатрии и с только начинающими свою карьеру психиатрами ВПА.

В настоящее время данная рабочая группа сотрудничает с национальными обществами – членами ВПА, и вместе они, посредством проведения международного исследования, создают основу для глобальной цифровизации в сфере охраны психического здоровья. Исследование охватывает самые разные темы: уровень цифровизации в сфере общего здравоохранения и в сфере оказания психиатрической помощи в конкретной стране; наличие национальной политики и правил в отношении цифровизации, препятствий и факторов, способствующих реализации цифровизации, национальных руководств в отношении использования конкретных инструментов и интервенций; наличие наращивания потенциала цифровизации за счет образования в целом и системы повышения



квалификации в области цифровизации. Рабочая группа ВПА, с участием обществ – членов ВПА и других заинтересованных сторон (например, организации пациентов и их семей), собирается, с опорой на результаты исследования, преобразовывать и поддерживать национальные цифровые инфраструктуры. Сотрудничество с обществами – членами ВПА также будет способствовать созданию доказательных рекомендаций по безопасности и этичному использованию возможностей цифровых технологий в сфере психического здоровья на индивидуальном, институциональном и национальном уровнях, в частности за счет повышения осведомленности в области цифровизации, повышения цифровой грамотности, а также содействия проведению исследований в области цифровизации сферы охраны психического здоровья.

Рабочая группа ВПА также разрабатывает и реализует научные и учебные инициативы, в том числе симпозиумы и семинары на национальном и международном уровнях. Более того, группа вносит свой вклад в работу Всемирного психиатрического конгресса, так, на конгрессе в Бангкоке в 2022 году был организован очный курс с международным участием «Цифровизация в области охраны психического здоровья». На том же конгрессе рабочая группа ВПА организовала и онлайн-симпозиум по расширению цифровизации в сфере охраны психического здоровья с целью содействия поиску методов быстрого внедрения телемедицинских технологий в психиатрию, определения не-

обходимости в создании стандартизированных учебных программ по развитию цифровой психиатрии, выявления факторов, способствующих культурной безопасности в рамках цифровизации в сфере психического здоровья, и факторов, способных ей навредить. Рабочая группа ВПА также проведет курс по цифровизации в повседневной клинической практике на предстоящем психиатрическом конгрессе ВПА, который состоится в Вене (Австрия).

Учитывая быстрый темп развития цифровых технологий, рабочая группа, по запросу ВПА, в настоящее время уже завершает работу над новым заявлением о позиции ВПА по цифровизации в сфере охраны психического здоровья и над обновлением предыдущего заявления о позиции ВПА в отношении цифровых услуг в сфере охраны психического здоровья. С этой целью был проведен исчерпывающий обзор текущих данных о глобальном уровне цифровизации в сфере охраны психического здоровья. Это новое заявление предоставит ВПА и ее обществам-членам дорожную карту высокоприоритетных и целевых мер для поддержки внедрения и расширения цифровизации в сфере охраны психического здоровья на общемировом уровне.

**Umberto Volpe<sup>1</sup>, Rodrigo Ramalho<sup>2</sup>, Laura Orsolini<sup>1</sup>, Ramdas Ransing<sup>3</sup>, Renato de Filippis<sup>4</sup>, Ahmet Gürcan<sup>5</sup>, Shreyasta Samal<sup>6</sup>, Wolfgang Gaebel<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Unit of Clinical Psychiatry, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy; <sup>2</sup>Department of Social and Community Health, University of

Auckland, Auckland, New Zealand; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Clinical Neurosciences, and Addiction Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Guwahati, Assam, India; <sup>4</sup>Psychiatry Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro, Catanzaro, Italy; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, Bas, kent University Medical Faculty, Ankara, Turkey; <sup>6</sup>Max Planck Institute for Intelligent Systems, Tübingen, Germany; <sup>7</sup>WHO Collaborating Centre DEU-131, LVR-Klinikum Düsseldorf, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

Перевод: Прусова Татьяна Игоревна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

#### Библиография

1. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. *World Psychiatry* 2010;9:169-76.
2. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
3. Aboujaoude E, Gega L, Saltarelli AJ. *World Psychiatry* 2021;20:138-9.
4. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
5. Torous J. *World Psychiatry* 2022;21:419-20.
6. Gaebel W, Stricker J. *Psychiatr Clin Neurosci* 2020;74:441-2.
7. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
8. Hickie IB. *World Psychiatry* 2022;21:79-80.
9. Hollis C. *World Psychiatry* 2022;21:81-2.
10. Gaebel W, Lukies R, Kerst A et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:1005-16.
11. Kalman JL, Samochowiec J, Gebhard C et al. *Eur Psychiatry* (in press).
12. Carter H, Araya R, Anjurk K et al. *J Psychiatr Res* 2021;133:223-46.
13. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.

DOI:10.1002/wps.21143

## Образование, организационные стратегии и медицинская помощь в сфере охраны психического здоровья: обновленная информация о деятельности центров, сотрудничающих с ВПА

Fiorillo A, Javed A, Azeem MW, et al. Education, policy and clinical care in mental health: an update on the activities of WPA Collaborating Centres. *World Psychiatry*. 2023;22(3):495-496. doi:10.1002/wps.21144

В 2016 году президент и исполнительный комитет ВПА выбрали семь центров для сотрудничества с ВПА (далее также – центры-участники) для реализации следующих целей: а) сбор и распространение информации о психическом здоровье; б) обеспечение обучения специалистов и поддержка сотрудничества с клиническими и исследовательскими центрами; в) поддержка роста потенциала развития на уровне стран и отдельных регионов; г) проведение и координация образователь-

ной и исследовательской деятельности при поддержке ВПА<sup>1</sup>. Перечень центров был обновлен в 2021 году<sup>2</sup> с целью способствования реализации плана ВПА на период 2020–2023 годов<sup>3-5</sup> и создания глобального альянса для повышения общего уровня психического здоровья.

За этот период сеть центров, сотрудничающих с ВПА, была расширена. В настоящее время она включает в себя девять центров из восьми стран, в том числе: Национальный институт

психического здоровья и нейронаук, Бангалор, Индия; кафедра психиатрии Китайского университета Гонконга; Африканский фонд исследований и обучения в сфере психического здоровья в Найроби, Кения; кафедра психиатрии и изучения психического здоровья Кейптаунского университета, Южная Африка; Институт психиатрии Okasha, медицинский факультет, Университет Айн-Шамс, Каир, Египет; факультет психиатрии и факультет первичной медицинской помощи

Nuffield, Оксфордский университет, Великобритания; кафедра психиатрии Университета Кампании «L. Vanvitelli», Неаполь, Италия; отделение психиатрии Sidra Medicine в Дохе, Катар; кафедра психиатрии Института последипломного медицинского образования и исследований, Чандигарх, Индия.

Центры были выбраны на основе следующих критериев: а) высокая научная репутация на национальном и международном уровнях; б) высокий статус центра в стране, где он расположен; в) высокое качество академического и научного руководства; г) стабильность достижений, кадров и ресурсов; д) готовность внести свой вклад в реализацию планов и действий ВПА; е) соответствующая техническая квалификация. Площадка Великобритании выступает в качестве координационного центра, на ней организуются ежеквартальные деловые встречи.

В 2021 году центры, сотрудничающие с ВПА, разработали план деятельности, направленный на внедрение передового опыта в клиническую практику, преподавание, обучение, научные исследования и разработку стратегии развития<sup>2</sup>. План был реализован путем обмена ресурсами, благодаря совместной работе над образовательными проектами (вебинары, конкурс эссе для студентов-медиков и обучающихся психиатрии), продвижению и проведению исследований (например, проведение исследования, касающегося подростков, в центрах-участниках в Кении, Индии и Великобритании), предоставлению возможностей для продвижения деятельности ВПА и поддержке начинающих исследователей, обучающихся и студентов-медиков<sup>6</sup>. Деятельность, осуществляемая центрами-участниками, представляется на крупных конгрессах ВПА, а также в документах, касающихся курса развития организации, и образовательных материалах, которые предоставляются всему сообществу ВПА<sup>7</sup>.

Центры, сотрудничающие с ВПА, предоставляют значительные ресурсы и сети для поддержки, информирования о работе ВПА и распространения её результатов, а также для придания авторитета стратегии развития и планам действий Ассоциации. Дополнительная финансовая поддержка центров не предусмотрена. Директора центров-участников действуют через своих многочисленных партнеров и мировых лидеров, чтобы повысить авторитет ВПА (например, публикуя статьи в научных журналах с высоким импакт-фактором) и тесно сотрудничают с научными секциями ВПА (например, по образованию в сфере пси-

хиатрии<sup>8</sup> и секцией молодых психиатров<sup>9</sup>) и рабочими группами Ассоциации (например, по коморбидности между соматическими и психическими расстройствами<sup>10</sup>).

Центры-участники в рамках работы с ВПА также внесли свой вклад в разработку национальной и международной политики, регламентирующих документов в сфере психического здоровья, установили партнерские отношения с национальными и международными организациями. Центры постоянно поддерживают контакты с учреждениями и сетями исследовательских учреждений, работающих в сфере охраны психического здоровья и психиатрии, такими как: Всемирная организация здравоохранения, Консорциум психиатрической генетики, Консорциум по улучшению нейровизуализации и генетическим метаанализам, Всемирный центр исследований в области психического здоровья.

Все центры активно способствовали продвижению и распространению образовательных мероприятий и материалов, посвященных актуальным вопросам, таким как: психическое здоровье населения, обучение использованию МКБ-11, внедрение МКБ-11 и связанных с ней клинических руководств в практику, лечение сопутствующих соматических заболеваний у людей с тяжелыми психическими расстройствами, преимущества и инновации цифрового здравоохранения, сохранение психического здоровья подростков.

Вышеназванные центры предоставляют стипендии для участия в региональных и общемировых конгрессах ВПА психиатрам и исследователям в области психического здоровья, находящимся в начале их профессионального пути, которые они могут получить при участии в конкурсе для студентов-медиков и стажеров. Все центры участвуют в определении формата конкурса, выборе победителей и вручении сертификатов. Президент ВПА, как правило, вручает награды победителям на соответствующих региональных и общемировых конгрессах.

Центры, сотрудничающие с ВПА, берут на себя конкретные обязательства по улучшению качества образования в области психиатрии как на уровне бакалавриата, так и на уровне последипломного образования. В частности, в рамках последипломной образовательной деятельности на базе различных центров реализуется подготовка кадров по ряду узких психиатрических специальностей (например, психиатрия наркозависимости, детская и подростковая психиатрия, консультативно-междисциплинарная психиатрия, су-

дебная психиатрия, психиатрия расстройств интеллектуального развития, нейропсихиатрия) и по другим программам дополнительного профессионального образования, магистратуры, докторантуры по специальностям, связанным с изучением как нейронаук и клинической психиатрии, так и общественного психического здоровья и здравоохранения.

Два центра, недавно добавленных в сеть сотрудничества ВПА (Доха и Чандигарх), усилили влияние Ассоциации на Ближнем Востоке и в Южной Азии, соответственно, а также привнесли в ВПА собственный опыт и квалификацию в области общественного здравоохранения и профилактики. В рамках работы сети центров-участников также были установлены партнерские отношения с национальными психиатрическими обществами, а также с другими международными организациями, такими как Всемирная ассоциация социальной психиатрии, Всемирная федерация психического здоровья и Всемирная ассоциация культуральной психиатрии. Более того, все центры реализовали ряд конкретных изменений в рамках своей национальной и международной деятельности на основе их экспертных компетенций, особое внимание было уделено таким вопросам, как неравенство в сфере психического здоровья (отличия в его среднем уровне в различных регионах, доступность психиатрической помощи), цифровое здравоохранение, мультиморбидность, психическое здоровье и образование, профилактика самоубийств, гериатрическая психиатрия и нейроразнообразие. Наконец, центры-участники соблюдают принципы социальной ответственности, активно вовлечены в работу на благо общества и участвуют в распространении информации о психическом здоровье и благополучии населения.

За трехлетний период сотрудничества были созданы возможности и связи для расширения междисциплинарной работы между центрами, и мы считаем, что такое сотрудничество, вероятно, будет способствовать дальнейшему развитию Всемирной психиатрической ассоциации.

**Andrea Fiorillo<sup>1</sup>, Afzal Javed<sup>2</sup>, Muhammad Waqar Azeem<sup>3</sup>, Debashish Basu<sup>4</sup>, Linda C.W. Lam<sup>5</sup>, Pratima Murthy<sup>6</sup>, David Ndeti<sup>7</sup>, Tarek Okasha<sup>8</sup>, Dan J. Stein<sup>9</sup>, Kamaldeep S. Bhui<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; <sup>2</sup>WPA President 2020-2023; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Sidra Medicine, Doha, Qatar; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chand-

garh, India; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, University of Nairobi and Africa Mental Health Research and Training Foundation, Nairobi, Kenya; <sup>8</sup>Okasha Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>10</sup>Department of Psychiatry and Nuffield Department of Pri-

mary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

Перевод: Прусова Татьяна Игоревна,  
г. Санкт-Петербург

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна,  
г. Оренбург

#### Библиография

1. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. World Psychiatry 2016;15:300.
2. Fiorillo A, Bhui KS, Stein DJ et al. World Psychiatry 2021;20:457.

3. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
4. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
5. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
6. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. World Psychiatry 2022;21:328-30.
7. Pi EH. World Psychiatry 2022;21:162-3.
8. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholy H et al. World Psychiatry 2021;20:149-50.
9. Schulze TG. World Psychiatry 2022;21:474-5.
10. Fiorillo A, de Girolamo G, Simunovic IF et al. World Psychiatry 2023;22:169-70.

DOI:10.1002/wps.21144



Русская версия журнала ВПА  
«Всемирная психиатрия» издается как приложение  
к журналу «Психиатрия и психофармакотерапия»  
им. П.Б. Ганнушкина  
(ISSN 2075–1761, Рег. номер ПИ № ФС 77-64502 от 31 декабря 2015 года)

**БЛАГОДАРНОСТЬ**  
**Перевод на русский язык, издание и распространение журнала**  
**осуществлены благодаря поддержке**  
**СОЮЗА ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ**

Информируем о том, что данный выпуск был частично поддержан компанией Janssen без каких-либо условий.

© 2023 by WPA

Редакция не несет ответственности за любое приращение вреда здоровью и/или имуществу в результате ненадлежащего использования, небрежного обращения и других действий с продукцией, а также в результате любого использования методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале. Учитывая стремительное развитие медицинских наук, требуется обязательная независимая верификация диагнозов и используемых доз препаратов.



