

Всемирная Психиатрия

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ ВСЕМИРНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ВПА)

Том 23, Номер 1



Февраль 2024

ОТ РЕДАКТОРА

Генеративный искусственный интеллект в охране психического здоровья: потенциальные преимущества и современные вызовы
J. Torous, C. Blease

1

Переворот в сфере общественного психического здоровья: фокус на опыте людей с психическим и социальным неблагополучием и сотрудничестве с вовлеченными сообществами
H.L. Fisher

2

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пограничное расстройство личности: всесторонний анализ точек зрения относительно диагностики, клинической картины, этиологии, лечения и обзор текущих спорных вопросов
F. Leichensring, P. Fonagy, N. Heim et al.

4

Функциональная магнитно-резонансная томография при шизофрении: современные данные, прогресс методологии, ограничения и будущие перспективы
A.N. Voinesks, C. Hawco, N.H. Neufeld et al.

26

ПЕРСПЕКТИВЫ

Потребность в консенсусном определении психического здоровья
S. Galderisi

52

Функциональное неврологическое расстройство: бросая вызов дуализму
J. Stone, I. Hoeritzauer, L. McWhirter et al.

53

Эвтаназия пациентов, испытывающих невыносимые страдания вследствие психического расстройства: совершенствование правовой базы
M. De Hert, K. Van Assche

54

Ассистированный врачом суицид при психических расстройствах: текущие причины для беспокойства
P.S. Appelbaum

56

ФОРУМ – СОЦИАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И РАССТРОЙСТВ, ЭФФЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ

Социальные детерминанты психического здоровья и расстройств: доказательная база, профилактика и рекомендации
J.B. Kirkbride, D.M. Anglin, I. Colman et al.

58

КОММЕНТАРИИ

Социальные детерминанты психического здоровья: новая эра профилактических мероприятий
C. Lund

90

Сложности практической реализации профилактических мероприятий, направленных на социальные детерминанты психического здоровья
R.C. Kessler

91

Возрождение роли социальных детерминант в сфере психического здоровья
J.L. Shah

93

Почему необходимо объединить усилия между сообществами, организаторами и исследователями в разработке профилактических программ
M. Alegria

94

Совершенствование количественной оценки социальных детерминант психического здоровья и эффективности вмешательств: необходимость оценки рисков на уровне сообществ
K.M. Keyes

95

Изменение характера труда в XXI веке как социальная детерминанта психического здоровья
I. Kawachi

97

Приоритетные направления работы с социальными детерминантами в области профилактики психических расстройств
B. O'Donoghue

98

Деконструкция социальных детерминант психического здоровья
O. Gureje

99

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Практическая и экономическая эффективность онлайн-историй о восстановлении в улучшении качества жизни людей с непсихотическими психическими расстройствами: прагматическое рандомизированное контролируемое исследование
M. Slade, S. Rennick-Egglestone, R.A. Elliott et al.

101

Определение терапевтической резистентности при тревожных расстройствах: консенсусный подход, основанный на методе Дельфи
K. Domschke, P.D. Seuling, M.A. Schiele et al.

113

Исходы у людей с расстройствами пищевого поведения: трансдиагностический систематический обзор, метаанализ и многофакторный мета-регрессионный анализ ряда конкретных расстройств
M. Solmi, F. Monaco, M. Højlund et al.

124

Современные данные об эффективности мобильных приложений для психического здоровья при симптомах депрессии и тревоги. Метаанализ 176 рандомизированных контролируемых исследований
J. Linardon, J. Torous, J. Firth et al.

140

ИДЕИ

Нарушения сна и циркадных ритмов: возможные пути развития основных психических расстройств
I.B. Hickie, J.J. Crouse

151

Необходимость учета половых различий при лечении женщин психотропными препаратами
I.E. Sommer, B.A. Brand, C.C.M. Stuijt et al.

152

Фокус на перфекционизме при оценке риска суицида, его терапии и профилактике
G.L. Flett, P.L. Hewitt

154

Может ли практическая процессуально ориентированная стратегия предотвратить формирование суицидальных мыслей и поведения?
S.C. Hayes, J. Pistorello

155

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

158

НОВОСТИ WPA

167

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.

Исполнительный комитет ВПА

Президент – D. Wasserman (Sweden)

Избранный президент – T.G. Schulze (Germany)

Генеральный секретарь – S. Levin (USA)

Секретарь по финансам – P. Summergrad (USA)

Секретарь по организации собраний – E. Pi (USA)

Секретарь по образованию и публикациям – N. Skokauskas (Norway)

Секретарь по работе с секциями – A. Soghoyan (Armenia)

Секретариат ВПА

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

Phone: +41223055737;

Fax: +41223055735; E-mail: 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. Fraeijs de Veubeke B. Displacement and equilibrium models in the finite element method. In: Zienkiewicz OC, Hollister GS (eds). *Stress analysis*. London: Wiley, 1965:145-97.

Все публикации должны направляться в офис редактора.

Редактор – М. Мај (Италия).

Редакционная коллегия – D. Wasserman (Швеция), T.G. Schulze (Германия), S. Levin (США), P. Summergrad (США), E. Pi (США), N. Skokauskas (Норвегия), A. Soghoyan (Армения).

Консультативный комитет R.D. Alarcon (США), D. Bhugra (Великобритания), C.U. Correll (США/Германия), J.A. Costa e Silva (Бразилия), P. Cuijpers (Нидерланды), J. Firth (Великобритания), P. Fusar-Poli (Великобритания/Италия), H. Hegman (Австралия), O.D. Howes (Великобритания), A. Javed (Великобритания/Пакистан), F. Lieb-Mak (Гонконг-Китай), F. Lolas (Чили), P.D. McGorry (Австралия), J.E. Mezzich (США), D. Moussaoui (Марокко), A. Okasha (Египет), J. Parnas (Дания), V. Patel (США/Индия), N. Sartorius (Швейцария), D.J. Stein (Южная Африка), 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

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. Бурьгина 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>).

Генеративный искусственный интеллект в охране психического здоровья: потенциальные преимущества и современные вызовы

J. Torous, C. Blease. Generative artificial intelligence in mental health care: potential benefits and current challenges. *World Psychiatry*. 2024;23(1):1-2. doi:10.1002/wps.21148

Благодаря доступности таких программ, как ChatGPT, перспективы использования искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении стали обсуждаемой темой. Хотя часто говорится о том, что эта технология никогда не заменит врачей, необходимо признать неизбежные изменения с внедрением ИИ в: а) повседневную офисную работу, такую как оформление счетов, б) ведение клинической документации, в) медицинское образование и г) регулярное мониторинг симптомов заболевания. Эти изменения, вероятно, произойдут быстро. Летом 2023 года крупнейший поставщик электронных медицинских карт в США Epic Systems объявила о партнерстве с OpenAI для интеграции технологии ChatGPT¹. Огромное влияние, которое эти изменения окажут на контекст оказания психиатрической помощи, требует внимания. Однако часто упускается из виду более фундаментальный вопрос о перспективах применения ИИ для улучшения профилактики, диагностики и лечения психических расстройств.

Исследования неклинической выборки показывают, что ИИ может дополнять программы текстовой поддержки, но в таких исследованиях оценивается уровень воспринимаемой эмпатии, а не клинические результаты. Хотя первый фактор является предпосылкой успеха, это лишь первый шаг на пути к достижению приемлемости и эффективности. Столетие доступных книг по самопомощи, более 60 лет чат-ботов психологической поддержки (Eliza была создана в 1959 году), почти 30 лет домашнего интернета с доступом к бесплатной онлайн когнитивно-поведенческой терапии и чат-комнатам, более десяти лет мобильных приложений для поддержания психического здоровья и программ поддержки с помощью текстовых сообщений, а также недавнее распространение телемедицины подчеркивают, что доступ к ресурсам не является панацеей для профилактики. Истинная цель профилактических программ с использованием ИИ должна заключаться не в повторении предыдущей работы, а в разработке новых моделей, которые смогут обеспечить персонализированную, учитывающую экологические и культурные особенности, поддержку, адаптируемую для эффективной работы пользователями по всему миру.

Программы компьютерной диагностики существовали десятилетиями, и они не изменили особенностей оказания медицинской помощи. На сегодняшний день многие исследования демонстрируют, что новые модели ИИ могут диагностировать психические расстройства в контексте стандартизированных вопросов или простейших клинических случаев². Это важная область исследований, и есть данные об улучшении результатов при использовании новых моделей, однако этот подход все также несовместим с особенностями постановки диагноза и его использования в клинической практике. Будущее диагностики в XXI веке должно быть более инклюзивным, опирающимся на разнообразные источники информации и ориентированным на конечный результат. Истинная цель программ ИИ будет состоять в том, чтобы интегрировать информацию, полученную в результате клинического обследования, самоотчетов пациентов, цифрового фенотипирования, генетических исследований, нейровизуализации и врачебной оценки, в новые диагностические категории, которые смогли бы лучше отразить основную природу психических расстройств и использоваться в подборе эффективных методов лечения.

В настоящее время недостаточно данных о том, как программы ИИ могут влиять на решения о лечении психических заболеваний. Впечатляющие исследования демонстрируют, что ИИ может помочь в подборе психофармакологических препаратов³, однако такие исследования часто опи-

раются на полные и маркированные наборы данных, что зачастую не соответствует клинической реальности и не имеет возможности для проспективного анализа. Недавнее исследование в области онкологии указывает на новую проблему: когда ChatGPT 3.5 попросили предоставить рекомендации по лечению рака, чат-бот смешал неверные рекомендации с верными, из-за чего даже экспертам было сложно обнаружить ошибки⁴. Истинная цель программ ИИ будет заключаться в реализации потенциала персонализированной психиатрии и в направлении лечения, тем самым улучшая прогноз для пациентов.

Для того чтобы ИИ мог содействовать профилактике, диагностике и лечению, существуют четкие следующие шаги. Необходимо использование хорошо зарекомендовавшей себя системы оценки технологий в области психического здоровья, которая включает в себя оценку беспристрастности, конфиденциальности, доказательной базы, клинической интеграции и функциональной совместимости⁵.

Поскольку текущие наборы данных, используемые в моделях ИИ, обучены на неклинических выборках, в основных чат-ботах ИИ четко обозначается, что они не должны использоваться в клинических целях. Даже при надлежащей подготовке необходимо тщательно изучить риски предвзятости ИИ, учитывая многочисленные недавние примеры явного вреда в других областях медицины⁶.

Беглый взгляд на изображения, созданные программой ИИ, когда ее попросили нарисовать «шизофрению», позволил визуализировать степень, в которой крайняя стигма и предвзятость повлияли на то, как современные модели ИИ концептуализируют понятие психического расстройства.

Второй фактор – это конфиденциальность, поскольку нынешние чат-боты с ИИ не могут защитить персональные медицинские данные. Большие языковые модели обучаются на данных, полученных из интернета, которые могут включать в себя конфиденциальную информацию о состоянии здоровья населения. В настоящее время Европейский союз изучает, соответствует ли ChatGPT организации OpenAI требованию Общего регламента по защите данных (General Data Protection Regulation), согласно которому для обработки конфиденциальной информации необходимо информированное согласие или веские обоснования системы общественного здравоохранения. В США проблемы конфиденциальности возникают из-за риска того, что врачи могут вводить конфиденциальные данные пациентов в чат-боты. Эта проблема побудила Американскую психиатрическую ассоциацию летом 2023 года выпустить предупреждение о том, что врачам не следует вводить какую-либо информацию о пациенте в чат-бот с ИИ⁸. Чтобы обеспечить интеграцию в систему здравоохранения, властям будет необходимо определить, соответствуют ли чат-боты положениям о конфиденциальности.

Третий фактор – это следующее поколение системы доказательств, поскольку текущие исследования, предполагающие способность чат-ботов выполнять бинарную классификацию диагноза (например, определять наличие или отсутствие депрессии), имеют ограниченную клиническую ценность. Возможность проведения дифференциальной диагностики на основании мультимодальных источников данных (например, медицинской документации, результатов генетических исследований, данных нейровизуализации) является привлекательным, но еще неисследованным направлением. Доказательства перспектив для медицинской практики остаются смутными, в то время как вред, нанесенный сообществу пациентов с расстройствами пищевого поведения, публичным релизом (и быстрым отзывом в

течение одной недели) чат-бота Tessa, подчеркивает необходимость более надежных доказательств, чем те, которые собраны в настоящее время⁹. Как и в случае с другими медицинскими технологиями, клинические заявления должны быть подтверждены высококачественными рандомизированными контролируемые исследованиями с использованием цифровых контрольных групп (например, с нетерапевтическим чат-ботом).

В-четвертых, важна интеграция. Нам уже известно, что взаимодействие с приложениями для психического здоровья было минимальным, и из этого можно извлечь опыт. Мы понимаем, что интеграция – это не только проблема пациентов, поскольку недостаточное внедрение этой технологии врачами также является серьезным препятствием и требует пристального внимания при организации процесса внедрения разработки в клиническую практику. Это подчеркивает, что несмотря на важность инноваций, необходимо также уделять внимание принимающей стороне (т.е. образованию и подготовке как пациентов, так и врачей), а также контексту оказания медицинской помощи (например, нормативному регулированию, возмещению расходов, рабочему процессу). Принципы структуры NASSS (непринятие, упущение, масштабирование, распространение и устойчивое развитие; non-adoption, abandonment, scale-up, spread and sustainability) остаются актуальными в области ИИ и предлагают реальные цели для предотвращения неудач.

В-пятых, модели ИИ должны быть хорошо интегрированы в систему здравоохранения. Эра автономных программ самопомощи быстро заканчивается с осознанием того, что такие инструменты часто могут фрагментировать уход, не могут обобщаться и редко бывают надежными. Помимо совместимости данных, это требует тщательного проектирования того, как ИИ будет взаимодействовать со всеми аспектами системы здравоохранения. Существует необходимость сотрудничества не только с врачами, но и с пациентами, членами семей, администраторами, регулирующими органами и, конечно же, разработчиками ИИ.

Переворот в сфере общественного психического здоровья: фокус на опыте людей с психическим и социальным неблагополучием и сотрудничестве с вовлеченными сообществами

H.L. Fisher. The public mental health revolution must privilege lived experience voices and create alliances with affected communities. *World Psychiatry*. 2024;23(1):2-3. doi:10.1002/wps.21149

Статья Kirkbride et al. в этом выпуске журнала¹ содержит профессиональный и всесторонний обзор существующих данных, демонстрирующих связь между множеством неблагоприятных социальных факторов и развитием психических расстройств. Авторы отмечают, что в настоящее время основной фокус внимания психиатров и организаторов здравоохранения направлен на помощь людям, уже страдающим психическими расстройствами, и призывают к перевороту в сфере охраны психического здоровья путем пересмотра данного подхода. Хотя авторы достаточно осторожны и признают его фундаментальность, они все же утверждают, что в его рамках довольно трудно добиться облегчения бремени психических расстройств среди населения в целом. Авторы призывают к смещению данного подхода с преобладающих позиций и большему вниманию к стратегии первичной профилактики, направленным на устранение ключевых социальных факторов риска развития психических расстройств. Авторы утверждают, что этот трансформационный сдвиг необходим, если мы хотим добиться какого-либо существенного прогресса в сокращении частоты возникновения и бремени психических расстройств во всем мире. Они особенно подчеркивают модифицируемость социальных факторов, что представляет со-

В то время как генеративные технологии ИИ продолжают развиваться, клиническое сообщество также должно двигаться в этом направлении. Клиницистам необязательно становиться экспертами в области генерирующего ИИ, однако новый акцент на информировании о текущих возможностях, рисках и преимуществах может стать ощутимым первым шагом на пути к более обоснованному принятию решений относительно того, какую роль эти технологии могут и должны играть в оказании медицинской помощи.

John Torous, Charlotte Blease

Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden

J. Torous и C. Blease внесли равный вклад в эту работу.

Перевод: Барканова Валерия, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. Capoot A. OpenAI-powered app from Microsoft is coming to Epic Systems to help save doctors time. CNBC, June 27, 2023.
2. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A et al. PLoS Digit Health 2023;2:e0000198.
3. Sheu YH, Magdamo C, Miller M et al. NPJ Digit Med 2023;6:73.
4. Chen S, Kann BH, Foote MB et al. JAMA Oncol 2023; doi:10.1001/jamaoncol.2023.2954.
5. Torous J, Myrick K, Aguilera A. World Psychiatry 2023;22:1-2.
6. Mittermaier M, Raza MM, Kvedar JC. NPJ Digit Med 2023;6:113.
7. King M. Lancet Psychiatry 2022;9:e48.
8. American Psychiatric Association. The basics of augmented intelligence: some factors psychiatrists need to know now. www.psychiatry.org.
9. Sharp G, Torous J, West ML. J Med Internet Res 2023;25:e50696.

DOI:10.1002/wps.21148

бой многообещающую цель для профилактических вмешательств, что может оживить застоявшуюся область разработки новых терапевтических подходов в психиатрии.

Тем не менее, в этом обзоре и представленной в нем дорожной карте для улучшения психического здоровья населения, похоже, отсутствуют мнения тех, кто сам имеет жизненный опыт социальных невзгод и психических расстройств. Слишком долго те самые люди, которым мы пытаемся помочь, были исключены из процесса принятия решений о том, как их исследовать и лечить. Так продолжаться просто не может. Это не только морально неправильно, но и может привести к трате драгоценных финансовых ресурсов на попытки ответить на исследовательские вопросы, которые не имеют отношения к обществу в целом или же относятся к оказанию помощи, которая недоступна, неприемлема или не отвечает потребностям местного населения². В 2021 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала доклад под названием «Ничего для нас без нас» («Nothing for us, without us»)³, в котором призвала привлекать отдельные лица и сообщества, имеющие непосредственный опыт психических расстройств и социального неблагополучия, для повышения эффективности и беспристрастности разрабатываемых организационных мер,

терапевтических вмешательств и исследовательских программ. Этот подход позволит обеспечить их актуальность и поддержку со стороны групп населения, на которые они нацелены, чтобы никто не был оставлен без внимания.

Таким образом, при разработке, реализации и оценке мер по первичной профилактике и укреплению психического здоровья должны, по крайней мере, учитываться мнения тех, кто больше всего пострадал от социального и психического неблагополучия, на что указывают Kirkbride et al. Также предпочтение следует отдавать людям с опытом равноправного взаимодействия с исследователями и клиницистами^{2,3}. В ближайшем будущем мы в идеале должны достичь того, что люди, имеющие релевантный жизненный опыт, будут направлять исследования и мероприятия по улучшению психического здоровья населения. Вероятно, потребуется дополнительная социальная и финансовая поддержка, а также высокая степень гибкости, чтобы гарантировать включение людей из наиболее маргинализированных слоев нашего общества в эти обсуждения, так как они часто сталкиваются с множеством препятствий на пути к участию. Это будет иметь решающее значение для предотвращения системного неравенства, от которого страдает наше общество.

Растет число примеров успешного вовлечения людей, имеющих релевантный жизненный опыт, как в исследовательскую, так и в клиническую практику. В некоторых случаях данные люди принимают участие на всех стадиях процесса – от разработки до реализации и распространения⁴. Это позволяет не только повысить надежность исследований и улучшить их внедрение в практику², но также дает возможность людям с неблагоприятным жизненным опытом освоить новые навыки, повысить самооценку и расширить свои возможности^{3,4}. Это, в свою очередь, может привести к положительным результатам для их психического благополучия и будущего качества жизни. Более того, финансирующие организации в Великобритании (например, Wellcome Trust, UK Research and Innovation, благотворительная организация по охране психического здоровья MQ) и по всему миру осознают важность привлечения людей с опытом психического неблагополучия к разработке заявок на финансирование, составлению рейтинговых заявок и участию в принятии решений, предоставляя им места за столом комиссий по финансированию. Эту практику можно легко распространить на людей с опытом социального неблагополучия. Действительно, национальная Сеть по вопросам насилия, жестокого обращения и психического здоровья (Violence, Abuse and Mental Health Network, www.vamhn.co.uk), финансируемая UK Research and Innovation, привлекала людей, переживших травму, к разработке требований грантового финансирования, критериев оценки рейтинговых заявок, а также к отбору заявок на финансирование.

Также важно сотрудничать с представителями местных маргинализированных сообществ и меньшинств для разработки профилактических мер, которые были бы доступными, приемлемыми, инклюзивными и привлекательными, что будет только способствовать эффективности их внедрения³. Как отмечают в своем обзоре Kirkbride et al., среди меньшинств (особенно среди представителей этнических, расовых и сексуальных меньшинств) укоренилось недоверие к специалистам в области психического здоровья из-за опыта дискриминации. Вместе со стигмой это может быть одним из основных препятствий на пути к получению помощи теми, кто нуждается в ней больше всего^{5,6}.

Более того, возможно придется адаптировать меры и вмешательства для удовлетворения конкретных потребностей маргинализированных сообществ и меньшинств – например, расположение в местах, до которых можно легко добраться на общественном транспорте или которые являются знакомыми и не подвергающимися стигматизации (например, в торговых центрах, парикмахерских, учрежде-

ниях первичной медико-санитарной помощи, кафе); оказание поддержки в решении вопросов с плохими жилищными условиями, долгами, проблемами с физическим здоровьем, дискриминацией и другими формами неблагоприятного опыта. Действительно, вмешательства в области психического здоровья, специально адаптированные для представителей меньшинств, продемонстрировали некоторые преимущества по сравнению с более универсальными методами лечения⁷, а оказание медицинской помощи, совмещенное с консультационными службами социального обеспечения, продемонстрировало улучшение психического здоровья и финансовых показателей⁸.

В связи с этим крайне важно, чтобы усилия по профилактике разрабатывались совместно с представителями меньшинств и в идеале осуществлялись в сотрудничестве с общественными организациями. Это необходимо для того, чтобы новые разработки были приемлемыми, доступными, инклюзивными и, тем самым, эффективными. Фокус внимания на опыте людей с психическим и социальным неблагополучием, например, подвергшихся сексуальному насилию, также способствует минимизации потенциального вреда разрабатываемых мер и вмешательств⁹. Без участия вовлеченных людей и сообществ многие предлагаемые организационные меры в области охраны психического здоровья обречены на провал.

Поэтому я призываю ученых, врачей и организаторов здравоохранения учитывать мнение людей с опытом социального неблагополучия, психических расстройств и маргинализации при разработке новых мер в сфере охраны психического здоровья. Для разработки доступных и эффективных мер и вмешательств и успешного изменения нынешнего подхода крайне важно в равной степени распределить роли в разработке, реализации и оценке профилактических мер с вовлеченными сообществами.

Helen L. Fisher

Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, and Economic and Social Research Council (ESRC) Centre for Society and Mental Health, King's College London, London, UK

Финансирование этой работы было предоставлено ESRC (грант № ES/S012567/1) и UK Research and Innovation (ES/S004424/1). Высказанная точка зрения принадлежит автору и необязательно соотносится с мнением ESRC, UK Research and Innovation или Королевского колледжа Лондона.

Перевод: Барканова Валерия, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Ennis L, Wykes T. *Br J Psychiatry* 2013;203:381-6.
3. World Health Organization. *Nothing for us, without us. Opportunities for meaningful engagement of people living with NCDs*. Geneva: World Health Organization, 2021.
4. Watson R, Burgess L, Sellars E et al. *Health Expect* 2023;26:1491-504.
5. Clement S, Williams P, Farrelly S et al. *Psychiatr Serv* 2015;66:171-6.
6. Misra S, Jackson VW, Chong J et al. *Am J Community Psychol* 2021;68:486-512.
7. Ellis DM, Draheim AA, Anderson PL. *J Consult Clin Psychol* 2022;90:717-33.
8. Woodhead C, Khondoker M, Lomas R et al. *Br J Psychiatry* 2017;211:388-95.
9. Sweeney A, Perôt C, Callard F et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:598-602.

DOI:10.1002/wps.21149

Пограничное расстройство личности: всесторонний анализ точек зрения относительно диагностики, клинической картины, этиологии, лечения и обзор текущих спорных вопросов

Falk Leichsenring^{1,2}, Peter Fonagy³, Nikolas Heim⁴, Otto F. Kernberg⁵, Frank Leweke¹, Patrick Luyten^{3,6}, Simone Salzer⁴, Carsten Spitzer², Christiane Steinert^{1,4}

¹Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Giessen, Giessen, Germany; ²Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Rostock, Rostock, Germany; ³Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; ⁴International Psychoanalytic University, Berlin, Germany; ⁵Personality Disorders Institute, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; ⁶Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium

Диагноз «пограничное расстройство личности (ПРЛ)» впервые появился в DSM-III (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) в 1980 году. В процессе перехода к DSM-5 не произошло серьезных изменений его диагностических критериев. Расстройство характеризуется неустойчивостью образа «Я», нестабильностью межличностных отношений и аффективной сферы. Другие симптомы включают импульсивность, сильный гнев, специфическое чувство «внутренней пустоты», страх быть покинутым, суицидальное или самоповреждающее поведение, переходящие стресс-обусловленные параноидные идеи или выраженная диссоциативная симптоматика. Существуют доказательства, что достоверная диагностика ПРЛ и его дифференциация от других психических расстройств возможны при использовании полу-структурированных интервью. Расстройство ассоциировано со значительными нарушениями функционирования, необходимостью интенсивного лечения и высокими социальными издержками. Кроме того, высока вероятность самоповреждающего поведения и суицидальных попыток. По данным многочисленных исследований, среди взрослого населения распространенность ПРЛ в течение жизни составляет от 0,7 до 2,7%. Также известно, что из всех пациентов с данным диагнозом 12% приходится на амбулаторное звено психиатрической помощи и около 22% – на стационарное. ПРЛ в значительной степени связано с другими психическими расстройствами, такими как депрессия, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, биполярное аффективное расстройство, нервная булимия и другие специфические расстройства личности. Существуют убедительные данные, указывающие на центральную роль генетических факторов и их взаимодействие с неблагоприятным детским опытом в этиологии ПРЛ. Несмотря на значительное число исследований, нейробиологические основы этого расстройства остаются недостаточно изученными. Психотерапия является методом выбора при лечении лиц с ПРЛ. В ходе рандомизированных контролируемых исследований была эмпирически подтверждена эффективность различных психотерапевтических подходов. К ним относятся методы диалектической поведенческой терапии, терапии, основанной на ментализации, терапии, сфокусированной на переносе, и схема-терапии. Ни один из подходов не показал большую эффективность по сравнению с другими методами. По сравнению со стандартным лечением (treatment as usual) психотерапия оказалась более эффективной: размер эффекта составлял от 0,50 до 0,65 в зависимости от тяжести основных симптомов ПРЛ. Однако почти половина пациентов не реагирует в достаточной степени на психотерапевтические интервенции, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области. Остается неясным, может ли тот или иной подход быть эффективным для одного пациента с ПРЛ, в то время как его использование не даст положительных результатов для другого с тем же диагнозом. Также на сегодняшний день все еще недостаточно данных, подтверждающих эффективность психофармакотерапии основных симптомов ПРЛ. Однако в отдельных случаях при наличии сопутствующей выраженной тревожной или депрессивной симптоматики или психотических проявлений лекарственная терапия может быть эффективной. Ранняя диагностика и лечение ПРЛ могут уменьшить выраженность нарушений индивидуального и социального функционирования. Однако остаются необходимыми более качественные исследования как у подростков, так и у взрослых. В данном обзоре представлена актуальная информация о диагностике и клинической картине ПРЛ, факторах риска, данных нейробиологических исследований, особенностях когнитивной сферы пациентов и принципах терапии. В нем также обсуждаются текущие спорные вопросы, касающиеся рассматриваемого расстройства, и выделяются перспективные области для будущих исследований.

Ключевые слова: пограничное расстройство личности, психотерапия, диалектическая поведенческая терапия, терапия, основанная на ментализации, терапия, сфокусированная на переносе, схема-терапия, суицидальное поведение, неблагоприятный детский опыт, нейробиология, социальные когниции

Leichsenring F, Fonagy P, Heim N et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies. *World Psychiatry* 2024;23:4–25. doi:10.1002/wps.21156

В психиатрии термин «пограничный» («borderline») впервые был предложен Stern¹ и Knight² для обозначения группы пациентов, уровень психического функционирования которых располагался между невротическими расстройствами и шизофренией. Эта группа пациентов не была четко определена. Немалого прогресса добился Kernberg, введя понятие «пограничная организация личности»^{3,4}. Оно подразумевало использование пациентами примитивных защитных механизмов (таких как расщепление или проективная идентификация), наличие диффузной идентичности (переключение между механизмами идеализации («все хорошо») и обесценивания («все плохо») и выраженные трудности в сфере объектных отношений³. Отличие пограничных пациентов от психотических состояний в сохранении критики к своему состоянию (тестирование реальности). Grinker et al.⁵ дополнили понимание этого термина, эмпирически определив четыре особенности «пограничного синдрома»: сильный гнев, трудности в выстраивании близких отношений, проблемы самоидентификации и чувство «депрессивного одиночества» («depressive loneliness»).

В 1980 году Spitzer et al.⁶ объединили результаты исследований Gunderson и коллег^{8,9} с концепцией «пограничной организации личности» Kernberg, добавив конкретные проблемы самоидентификации и в сфере межличностных отношений, характеризующихся внезапными переходами от одного крайнего состояния к другому (например, от идеализации к обесцениванию или наоборот). Это обеспечило включение термина «пограничное расстройство личности» (ПРЛ) в DSM-III⁷. Полученные результаты показали, что ПРЛ можно с достаточной точностью дифференцировать от шизофрении, (невротической) депрессии и других специфических расстройств личности^{10,11}.

В последующие более чем четыре десятилетия было проведено гораздо больше исследований ПРЛ, чем любого другого расстройства личности. Данные исследования были сосредоточены на диагностике ПРЛ, его этиологии (включая генетику, нейробиологию и взаимодействие между генетикой/нейробиологией и неблагоприятным детским опытом), распространенности, особенностях течения и прогнозе, когнитивном функционировании пациентов, а также эффективности фармакотерапии и психотерапии^{12,18}.

Таблица 1. Критерии пограничного расстройства личности по DSM-5/7

Нестабильность межличностных отношений, самооценки и аффективного фона, а также выраженная импульсивность, проявляющиеся с подросткового возраста и до настоящего времени в различных ситуациях, на что указывают пять (или более) из следующих признаков:

1. Склонность прилагать чрезмерные усилия с целью избежать реальной или воображаемой участи быть покинутым.
2. Склонность вовлекаться в интенсивные, напряженные и нестабильные взаимоотношения, характеризующиеся чередованием крайностей – идеализации и обесценивания.
3. Расстройство идентичности: заметная и стойкая неустойчивость образа или чувства Я.
4. Импульсивность, проявляющаяся как минимум в двух сферах, которые предполагают причинение себе вреда (например, трата денег, сексуальное поведение, злоупотребление психоактивными веществами, нарушение правил дорожного движения, систематическое переадресование).
5. Рецидивирующее суицидальное поведение, намеки или угрозы самоубийства, акты самоповреждения.
6. Аффективная неустойчивость, очень переменчивое настроение (например, периоды интенсивной дисфории, раздражительности или тревоги, обычно продолжающиеся в течение нескольких часов и лишь изредка несколько дней и больше).
7. Постоянно испытываемое чувство опустошенности.
8. Неадекватные проявления сильного гнева или трудности, связанные с необходимостью контролировать чувство гнева (например, частые случаи проявления раздражительности, постоянный гнев, повторяющиеся драки).
9. Преходящие вызываемые стрессом параноидные идеи или выраженные диссоциативные симптомы.

ПРЛ остается сложным расстройством как с исследовательской, так и с клинической точек зрения. В настоящее время до сих пор ведутся споры относительно его концептуализации либо как специфического расстройства личности, либо как уровня общего нарушения функционирования личности¹⁹⁻²¹. Лечение пациентов с ПРЛ также остается сложной задачей. Нет убедительных доказательных данных, указывающих на эффективность тех или иных лекарственных препаратов для основных симптомов расстройства¹⁶. Действительно, в отношении лечения ПРЛ не было одобрено ни одного лекарства^{16,22}. По данным Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (NICE), фармакотерапию следует использовать только для лечения конкретных тяжелых сопутствующих состояний, тревожных и депрессивных симптомов, психотической симптоматики, причем лекарственную терапию следует применять в течение как можно более короткого времени²². Психотерапия – метод первого выбора для лечения лиц с ПРЛ. При этом различные подходы доказали свою эффективность в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)^{14,17,22}. Однако почти 50% пациентов с ПРЛ дают недостаточный ответ на психотерапию²³, поэтому дальнейшие исследования в этой области остаются актуальными. Как отдельные методы психотерапии, так и более универсальные подходы для лечения ПРЛ остаются предметом для активных дискуссий²⁴⁻²⁶.

В данной статье представлен всесторонний обзор подходов к диагностике и клинической характеристике ПРЛ, представлений о течении, эпидемиологии, факторах риска и нейробиологии этого расстройства, особенностях социального функционирования, нейробиологических функций и лечения. Также будут освещены текущие спорные вопросы (например, категориальный и дименсиональный подходы в диагностике; специфические и универсальные психотерапевтические интервенции) и выделены основные области, нуждающиеся в дальнейшем исследовании.

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Согласно DSM-5, ПРЛ характеризуется устойчивыми нарушениями, возникающими в старшем подростковом возрасте и выражающимися в нестабильности межличностных отношений, само-репрезентаций и эмоций, выраженной импульсивности, на что указывают пять или более из девяти критериев²⁷ (см. Таблицу 1).

Альтернативная дименсиональная модель DSM-5 подразумевает, что для постановки диагноза ПРЛ необходимо наличие умеренно или значительно выраженных нарушений, проявляющихся трудностями как минимум в двух из следующих областей: нестабильная само-репрезентация (идентичность); нестабильность ценностных ориентиров и целе-

полагания (направленность личности); нарушение способности к распознаванию чувств и потребности других (эмпатия); интенсивный, нестабильный аффект; неустойчивые межличностные отношения (близость). Кроме того, требуется четыре или более из семи следующих качеств личности (хотя бы одно из которых должно быть импульсивностью, склонностью к рискованному поведению или враждебностью): эмоциональная лабильность; тревожность; страх быть покинутым; негативная аффективность; импульсивность; склонность к рискованному поведению; враждебность. Описанные выше особенности должны быть достаточно стабильными и затруднять социальное функционирование человека²⁷ (см. Таблицу 2).

Важным аспектом, упущенным в критериях ПРЛ в DSM-5, является склонность к регрессии (т.е. проявление эмоций или поведения, не соответствующих реальному возрасту пациента) в нестандартных ситуациях, что часто затрудняет лечение данного расстройства²⁸. Склонность к регрессии доказана эмпирически с помощью неструктурированных психологических тестов, таких как тест Роршаха или тест тематической апперцепции (ТАТ)²⁹⁻³². По результатам тестов пациенты с ПРЛ склонны демонстрировать причудливое, своеобразное мышление, связанное с первичным процессом, активацию примитивных защитных механизмов и объектных отношений³¹⁻³³.

В МКБ-11 категориальный подход к диагностике расстройства личности заменен дименсиональным, аналогичным Альтернативной модели DSM-5³⁴. Среди расстройств личности в DSM-5 только ПРЛ остается самостоятельным и уникальным благодаря использованию спецификатора «пограничный паттерн». При постановке диагноза с использованием критериев МКБ-11 основной задачей является оценка тяжести нарушений личностного функционирования, степень выраженности которой можно определить как «легкую», «умеренную» или «тяжелую». Кроме того, клиническую картину можно описать с использованием пяти доменов (негативная аффективность, отстраненность, диссоциальность, расторможенность и ананкастность). Такой подход позволяет выявлять не только лиц с тяжелой степенью выраженности дисфункциональных черт, но и пациентов с ПРЛ, у которых некоторые области личностного функционирования затронуты в меньшей степени³⁵.

Спецификатор «пограничный паттерн» в МКБ-11 может быть использован в отношении пациентов, соответствующих не менее чем пяти критериям из этого списка: а) приложение больших усилий, направленных на то, чтобы избежать реальной или воображаемой участи стать покинутым; б) неустойчивые и напряженные межличностные отношения со склонностью к сменяющим друг друга периодам идеализации и обесценивания партнера; в) нестабильность саморепрезентации; г) склонность к импульсивным действиям под воздействием сильного негативного аффекта,

Таблица 2. Критерии пограничного расстройства личности, предлагаемые в альтернативной модели расстройств личности DSM-5²⁷

- А. Умеренное или выраженное нарушение функционирования личности, проявляющееся трудностями в двух или более из следующих четырех областей:
1. Идентичность: заметно сниженная, плохо развитая или нестабильная самооценка, склонность к чрезмерной самокритике, постоянно испытываемое чувство опустошенности; диссоциативные состояния, возникающие в ответ на стресс.
 2. Дисциплинированность: нестабильность целей, стремлений, ценностей или карьерных планов.
 3. Эмпатия: нарушения способности распознавать чувства и потребности другого человека, обусловленные сензитивностью (т.е. склонностью трактовать слова и поведение окружающих как пренебрежение или оскорбление); избирательное восприятие социума, обусловленное ранимостью и акцентированием внимания на собственных недостатках.
 4. Близкие межличностные отношения: напряженные, нестабильные и противоречивые межличностные взаимоотношения, характеризующиеся недоверчивостью, потребностью в эмоциональной поддержке и тревогой по поводу реальной или воображаемой участи быть покинутым; близкие отношения, для которых свойственно чередование крайностей – идеализации и обесценивания, а также чередование чрезмерной вовлеченности с полной отстраненностью.
- В. Четыре или более из следующих семи патологических черт личности, хотя бы одна из которых соответствует пунктам 5, 6 или 7:
1. Эмоциональная лабильность: нестабильные эмоциональные переживания и частые изменения настроения; эмоции, которые легко возбуждаются, интенсивны и/или выходят из-под контроля пропорционально событиям и обстоятельствам.
 2. Тревожность: интенсивные чувства беспокойства, эмоционального напряжения или паники, часто возникающие как реакция на стресс, обусловленный межличностными отношениями; беспокойство по поводу негативных событий прошлого и возможных неприятных событий в будущем; тревога и опасения по поводу неопределенности; страхи сойти с ума или потерять над собой контроль.
 3. Страх быть покинутым: боязнь быть отвергнутым и/или брошенным значимыми людьми, обусловленная страхом чрезмерной зависимости и полной потери самостоятельности.
 4. Депрессивность: частое чувство подавленности, грусти и/или безнадежности; невозможность справиться с подобными состояниями; пессимистический взгляд на будущее; всепроникающий стыд; низкая самооценка; суицидальные мысли и поведение.
 5. Импульсивность: немедленные действия в ответ на стимулы; склонность к необдуманному поступкам без планирования и оценки последствий; трудности планирования; самоповреждающее поведение как реакция на стресс.
 6. Рискованное поведение: опасные, рискованные и потенциально аутодеструктивные действия без учета последствий, не обусловленные объективной необходимостью; игнорирование запретов и отрицание возможной опасности.
 7. Враждебность. Постоянное или часто возникающее чувство гнева; гнев или раздражение как реакция на пренебрежение или оскорбление.

что потенциально может привести к самоповреждающему поведению; д) повторяющиеся эпизоды самоповреждений; е) эмоциональная неустойчивость вследствие выраженной реактивности настроения; ж) постоянное ощущение «внутренней пустоты»; з) неуместный сильный гнев или трудности с контролем гнева; и) преходящие диссоциативные или психотические симптомы. Другие проявления, которые могут присутствовать, включают представление о себе как о неадекватном; переживание себя как глубоко отличающегося и изолированного от других людей; и гиперчувствительность к отвержению (см. Таблицу 3).

Если описывать ПРЛ с помощью пятифакторной модели личности³⁶, можно отметить сочетание высокого уровня невротизма (тревожность, гнев, депрессивность, импульсивность, ранимость) и открытости опыту (высокая открытость к чувствам и действиям), а также низкий уровень как доброжелательности (сниженная способность прийти к согласию), так и добросовестности (низкая организованность). Другой подход к определению и концептуализации ПРЛ подразуме-

Таблица 3. Требования к спецификатору пограничного паттерна в МКБ-11³⁴

Спецификатор пограничного паттерна может применяться к лицам, соответствующим не менее чем пяти критериям из этого списка.

- Расстройство личности характеризуется тотальной нестабильностью межличностных отношений и самооценки, а также выраженной импульсивностью, на что указывают пять (или более) из следующих признаков:
- Склонность прилагать чрезмерные усилия с целью избежать реальной или воображаемой участи быть покинутым.
- Склонность вовлекаться в интенсивные, напряженные и нестабильные взаимоотношения, характеризующиеся чередованием крайностей – идеализации и обесценивания.
- Расстройство идентичности: заметная и стойкая неустойчивость образа или чувства Я.
- Проявление импульсивности на фоне негативных эмоциональных переживаний, потенциально способствующее самоповреждающему поведению (например, сексуальное поведение, нарушение правил дорожного движения, злоупотребление психоактивными веществами, систематическое переданье).
- Повторяющиеся эпизоды аутоагрессивного поведения (например, попытки или угрозы самоубийства, самоповреждения).
- Нестабильность эмоционального фона, выражающаяся в колебаниях настроения, которые могут быть обусловлены как внутренними факторами (например, мыслями пациента), так и внешними событиями. Как следствие, такие люди могут находиться в интенсивном дисфорическом аффекте длительностью от нескольких часов до нескольких дней.
- Постоянное ощущение внутренней пустоты.
- Проявление гнева в неуместных ситуациях или сложности управления гневом, что выражается в частых вспышках ярости (например, пациент может начать браниться или кричать, швырять и ломать вещи, затеять драку).
- Преходящая диссоциативная или психотическая симптоматика (например, непродолжительные галлюцинации, бред) в ситуациях высокого эмоционального возбуждения.

Прочие проявления, присутствие которых в данный момент необязательно, включают следующее:

- Видение себя как неадекватного, плохого, виноватого, отвратительного и ничтожного.
- Ощущение себя глубоко отличающимся и изолированным от других людей; болезненное чувство отчуждения и всепроникающего одиночества.
- Склонность к отчуждению, повышенная чувствительность; проблемы с установлением и поддержанием стойкого и адекватного уровня доверия в межличностных отношениях; частые ошибки в интерпретации социальных сигналов.

вает фокус на основных аспектах психопатологии: большинство исследователей сходятся во мнении, что проявления, которые представляют суть расстройства, – это эмоциональная и поведенческая дисрегуляция, импульсивность, а также повышенная чувствительность в сфере межличностных отношений³⁸.

С девятью критериями DSM-5 и порогом диагностики в пять положительных критериев существует 256 теоретически возможных комбинаций, соответствующих критериям ПРЛ³⁹. Таким образом, несмотря на концептуальную согласованность⁴⁰, ПРЛ представляется гетерогенной диагностической категорией, включающей подтипы пациентов⁴¹. Кластерный анализ, например, показал три кластера: большой с «основными» симптомами ПРЛ; «экстернализирующий» тип, характеризующийся высоким уровнем выраженности театральных, нарциссических и антисоциальных черт; и «маленький» с выраженными шизотипическими и параноидными чертами⁴².

Несмотря на то что диагноз ПРЛ у подростков все еще используется с осторожностью, его постановка в данной возрастной группе больше не вызывает споров. Раннее выявление ПРЛ (или подпороговых проявлений расстройства) способствует своевременному назначению терапии молодым пациентам, уменьшая выраженность нарушений индивидуального и социального функционирования⁴³. Если ранее использовалось несколько аргументов против диагноза ПРЛ до 18 лет, включая нередкое возникновение аффективной нестабильности и раздражения в отношении само-

репрезентации у подростков, а также потенциальный вред из-за стигматизации, то сейчас существует консенсус относительно потенциальной целесообразности и полезности диагностики ПРЛ у молодых людей.

Это также отражено в последних разработках МКБ-11 и DSM-5^{27,34}, где возрастной порог диагноза снижен. Диагноз ПРЛ можно считать столь же надежным и обоснованным в подростковом, как и во взрослом возрасте^{44,45}. Исследование компактно проживающей группы лиц, проведенное в США, выявило точечную распространенность ПРЛ примерно у 1% подростков, а совокупная распространенность на 3% выше до 22 лет. Как и у взрослых, показатели распространенности в амбулаторных и стационарных психиатрических учреждениях значительно выше^{47,48}.

У пожилых пациентов с ПРЛ симптомы смещаются в сторону большей склонности к депрессии, чувств «внутренней пустоты» и соматическим жалобам^{49,50}. Эмоциональная дисрегуляция, нестабильные межличностные отношения, гнев и неуверенность в привязанностях сохраняются, тогда как импульсивность и нарушения идентичности уменьшаются^{49,50}. Самоповреждение может принимать и другие формы, такие как несоблюдение режима терапии или злоупотребление лекарствами⁵⁰.

У лиц с ПРЛ на протяжении жизни могут развиваться сопутствующие психические расстройства: расстройства настроения (83%), тревожные расстройства (85%), злоупотребление психоактивными веществами (78%) и другие расстройства личности (53%)⁵¹⁻⁵³. Коморбидное биполярное расстройство I или II типов встречается примерно у 10–20% пациентов с ПРЛ^{54,55}. Несмотря на высокий уровень коморбидности с ПРЛ с аффективными расстройствами, не рекомендуется ставить второй диагноз ПРЛ во время текущей аффективной фазы, если нет доказательств того, что типичная симптоматическая картина ПРЛ сохраняется с течением времени.

Среди людей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности уровень распространенности ПРЛ составляет 37,7%⁵⁶. Расстройства пищевого поведения также распространены среди пациентов с ПРЛ, со средней частотой в 6% для нервной анорексии, 10% для нервной булимии и 22% для расстройств пищевого поведения без дополнительных уточнений⁵³. Из лиц с ПРЛ у 30% было диагностировано посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), а у 24% пациентов с данным расстройством был диагностирован ПРЛ⁵⁷.

Несмотря на то что существует значительное сходство между симптоматикой ПРЛ и комплексного ПТСР (кПТСР), введенного в МКБ-11, – оба расстройства включают проблемы с регуляцией аффекта, саморепрезентацией и межличностными отношениями – имеются данные об их различиях на эмпирическом уровне^{58,59}. В частности, трудности в аффективной регуляции при кПТСР являются эгзистенциальными, специфичными для стрессора и варьируются во времени, тогда как при ПРЛ они имеют тенденцию быть эгосинтонными и стабильными. Более того, в отличие от нестабильной Я-концепции у ПРЛ, люди с кПТСР имеют постоянное негативное представление о себе. Наконец, высокий уровень импульсивности, распространенность самоповреждающего и суицидального поведения, характерные для ПРЛ, не наблюдаются при кПТСР⁵⁹.

Вышеупомянутая широкая распространенность явлений коморбидности может быть результатом применения категориального подхода к психическим расстройствам, о чем также свидетельствует значительное совпадение между ПРЛ и общей психопатологической дименсией или р-фактором⁶⁰⁻⁶³. Утверждалось, что это перекрытие может представлять собой более простой способ не только объяснить высокую «коморбидность», связанную с ПРЛ, но также и ее большое негативное влияние на функционирование⁶⁴.

ПРЛ можно достоверно диагностировать с применением полуструктурированных интервью. Существует несколько надежных и проверенных методов⁶⁵⁻⁶⁹. Кроме того, анкеты для самостоятельного заполнения и проективные методики, такие как тесты Роршаха и ТАТ, оказались полезными,

особенно в отношении оценки уровня функционирования личности^{28,29,31,32,54} (см. Таблицу 4). Однако диагностические инструменты для выявления ПРЛ у пожилых людей еще нуждаются в доработке⁵⁰.

ТЕЧЕНИЕ

По-видимому, клиническая картина ПРЛ не так стабильна, как традиционно считалось⁵⁴. Значительные темпы восстановления и относительно низкая частота рецидивов были зарегистрированы как в краткосрочных, так и в долгосрочных проспективных исследованиях^{54,82}. Так в 10-летнем проспективном наблюдении 50% пациентов с ПРЛ достигли выздоровления (т.е. симптоматической ремиссии и достижения хорошего социального и профессионального функционирования в течение всего периода лечения за последние два года), у 93% из них наблюдалась симптоматическая ремиссия длительностью два года и 86% ремиссия продолжительностью четыре года⁸². Тем не менее, у 34% пациентов в статусе выздоровевших и у 30% пациентов в статусе ремиссии случилось обострение спустя два года ремиссии⁸², а 30% – возможность достижения ремиссии после двухлетней ремиссии. Следует отметить, что большинство обследуемых получали фармакотерапию или психотерапию, поэтому указанные выше показатели могут не отражать естественное течение ПРЛ при отсутствии терапии.

Результаты метаанализа продолжительных исследований (≥5 лет) пациентов с ПРЛ показали, что средняя частота ремиссии составляет 60%. Что было связано с высокой гетерогенностью исследований ($I^2=80,9%$)⁸⁴. Выздоровление (т.е. ремиссия симптомов, хорошее социальное функционирование и постоянная профессиональная деятельность) было достигнуто у 39% лиц с ПРЛ по сравнению с 73% пациентов с другими специфическими расстройствами личности⁸⁵.

Пациенты с ПРЛ демонстрируют выраженные нарушения социального функционирования в сравнении со страдающими большим депрессивным расстройством и другими расстройствами личности^{86,87}. Лишь 16% пациентов с ПРЛ состоят в браке или проживают с партнером⁸⁸. Социальное функционирование оказалось нестабильным и сильно связанным с психическим статусом пациентов^{83,88,89}. Те из них, у которых произошли изменения в рамках личностной патологии, показали некоторые улучшения в функционировании. Имеются доказательства того, что за изменениями личностных черт (определяемыми пятифакторной моделью) следуют изменения в клинической картине ПРЛ, но не наоборот⁹². Было обнаружено, что черты характера при ПРЛ более нестабильны, чем у пациентов с другими расстройствами личности, что указывает на «стабильную нестабильность»⁹³.

Выраженность симптомов ПРЛ часто снижается с течением времени, и похоже, что данный процесс частично зависит от темперамента пациента⁹⁴. Однако чувствительности диагностических инструментов может оказаться недостаточно для выявления смещения клинической симптоматики у пожилых в сторону преобладания депрессивных, соматических жалоб и ощущения «внутренней пустоты»^{49,50}.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Возраст начала ПРЛ варьируется, но симптомы чаще проявляются в юношеском возрасте²⁷. Среди взрослого населения распространенность ПРЛ варьируется от 0,7 до 2,7%^{95,96}. В первичной медико-санитарной помощи, амбулаторных клиниках и психиатрических стационарах показатели распространенности ПРЛ составляют 6%, 11–12% и 22% соответственно^{96,97}. В США у 2,7% людей было диагностировано ПРЛ в течение жизни, причем среди женщин показатели незначительно выше по сравнению с мужчинами (3% против 2,4%)⁵². Однако в условиях амбулаторной практики женщины с ПРЛ встречаются чаще (72% против 28%)⁹⁷. Существуют гендерные различия в коморбидности: мужчины с ПРЛ чаще страдают от злоупотребления психо-

Таблица 4. Основные диагностические интервью, анкеты для самоотчета и проективные методы, доступные при пограничном расстройстве личности (ПРЛ)

Диагностические средства	Область применения	Описание
Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders (SCID-5-PD) ⁶⁵	Диагностика ПРЛ по DSM-5	Полуструктурированное интервью, включающее дополнительную скрининговую анкету (SCID-5-SPQ); оценка всех расстройств личности по критериям DSM-5
Structured Clinical Interview for the DSM-5 Alternative Model for Personality Disorders (SCID-5-AMPD) ⁶⁶	Диагностика ПРЛ в соответствии с альтернативной моделью расстройства личности DSM-5 (SMPD)	Полуструктурированное интервью, состоящее из трех модулей: Модуль I: Дименсиональная оценка четырех областей функционирования (идентичность, дисциплинированность, эмпатия и близкие межличностные отношения) Модуль II: Дименсиональная оценка выраженности пяти патологических черт личности по доменам (негативная аффективность, дистанцированность, враждебность, расторможенность и психотизм) Модуль III: Оценка каждого из шести конкретных расстройств личности согласно критериям DSM-5 AMPD
Diagnostic Interview for Personality Disorders (DIPD-IV), BPD module ⁶⁷	Диагностика ПРЛ по DSM-4	Диагностическое интервью для выявления расстройств личности по DSM-4.
Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD) ⁶⁸	Изменение симптомов ПРЛ	Шкала, применяемая врачом для оценки изменений пограничной психопатологии по DSM-IV
Structured Interview of Personality Organization – Revised (STIPO-R) ⁶⁹	Организация личности	Полуструктурированное клиническое интервью, оценивающее организацию личности по пяти доменам (идентичность, объектные отношения, защитные механизмы, агрессия, моральные ценности)
Borderline Personality Inventory (BPI) ⁷⁰	Диагностика ПРЛ, скрининг и оценка личностного функционирования	Шкала самоотчета для оценки симптомов и диагностики ПРЛ и пограничной организации личности по Кернбергу
Borderline Symptom List (BSL) ⁷¹	Типичные симптомы ПРЛ согласно критериям DSM-IV-TR	Шкала самоотчета для оценки индивидуальных нарушений у пациентов с ПРЛ, состоящая из подшкал самовосприятия, эмоциональной регуляции, аутоагрессии, дисфории, одиночества, интрузий и враждебности.
Level of Personality Functioning Scale Self-Report (LPFS-SR) ⁷²	Личностное функционирование	Инструмент самоотчета для оценки нарушений функционирования личности по DSM-5 AMPD
McLean Screening Instrument for BPD (MSI-PD) ⁷³	Мероприятия по скринингу ПРЛ в соответствии критериями DSM-IV	Анкета для проверки истинности/ложности самоотчета, включающая по одному пункту для каждого критерия ПРЛ из DSM IV, за исключением двух пунктов – паранойи/диссоциации.
Personality Assessment Inventory (PAI) ⁷⁴	Черты ПРЛ	Тест-опросник для взрослых, включающий оценку по клиническим шкалам пограничных черт (эмоциональная нестабильность, проблемы идентичности, нестабильные отношения, самоповреждения)
Personality Diagnostic Questionnaire-4 (PDQ-4) ⁷⁵	Инструменты для скрининга ПРЛ в соответствии с критериями DSM-IV	Инструмент самоотчета с вопросами «верно/неверно», предназначенными для выявления ключевых особенностей каждого расстройства личности с последующими дополнительными вопросами
Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD) – Self-Report ⁷⁶	Изменение симптомов ПРЛ	Шкала самоотчета для оценки изменений пограничной психопатологии DSM-IV
Dimensional Assessment of Personality Pathology – Basic Questionnaire (DAPP-BQ) ⁷⁷	Патологические черты личности	Шкала самоотчета для выявления патологических личностных черт, основанная на дименсиональной модели; подшкалы оценивают аффективную лабильность, проблемы с идентичностью и самоповреждение.
Personality Inventory for DSM-5 (PID-5) ⁷⁸	Деадаптивные черты личности	Шкала самоотчета для оценки пяти доменов, отражающих деадаптивные изменения личности: негативную аффективность, дистанцированность, враждебность, расторможенность и психотизм.
Rorschach/Holtzman Inkblot Technique ^{79,80}	Личностное функционирование (например, первичный процесс мышления, защитные механизмы, объектные отношения)	Проективные методики, основанные на 10 (Роршах) или 45 (Гольцман) неструктурированных карточках. Испытуемых спрашивают: «Что это может быть?»
Thematic Apperception Test (TAT) ⁸¹	Личностное функционирование (например, первичный процесс мышления, защитные механизмы, объектные отношения)	Проективная техника, основанная на 20–30 карточках, относящихся к определенной теме. Испытуемым предлагается придумать как можно более драматичную историю для каждой карточки.

активными веществами и антисоциального расстройства личности, тогда как у женщин чаще наблюдаются расстройства настроения, тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения, а также посттравматическое стрессовое расстройство⁹⁸.

Уровень самоубийств выше среди лиц с ПРЛ, чем у пациентов с другими расстройствами личности (5,9% против 1,4%)⁹⁹. Эти данные согласуются с результатами недавнего метаанализа, согласно которым среди пациентов с ПРЛ уровень самоубийств составляет от 2 до 5% (в среднем 4%)

за периоды наблюдения от 5 до 14 лет⁸⁴. Попытки суицида имели место более чем у 75% лиц с ПРЛ¹⁰⁰.

Кроме того, у лиц с ПРЛ более высокая распространенность сочетанной соматической патологии (эндокринная, метаболическая, респираторная, сердечно-сосудистая и инфекционного генеза, например, инфекция вируса иммунодефицита человека, ВИЧ, гепатит), чем у пациентов без диагностированного личностного расстройства^{101,102}.

Смертность по причинам, не связанным с суицидом, также повышена: 14% пациентов с ПРЛ и 5,5% пациентов с расстройствами личности, не связанными с ПРЛ, умирают в течение 24 лет наблюдения⁹⁹. По сравнению с пациентами без ПРЛ, у которых были другие психические расстройства или заболевания, ПРЛ было связано с 2,3-кратным увеличением уровня смертности в течение двух лет наблюдения¹⁰¹.

Пациенты с ПРЛ умирают в среднем на 14–32 года раньше, чем в среднем в общей популяции⁹⁹, хотя в некоторых исследованиях сообщается о меньшем количестве потерянных лет жизни (6–7 лет)¹⁰¹. Потеря лет жизни более выражена у мужчин¹⁰¹. По сравнению с людьми без ПРЛ, мужчины с ПРЛ имели меньшую продолжительность жизни, чем женщины с ПРЛ с отношением шансов (ОШ) 2,40 (95% ДИ: 1,93–2,54) против 2,21 (95% ДИ: 2,08–2,77)¹⁰¹.

Эти данные позволяют рекомендовать пациентам с ПРЛ прохождение регулярных профилактических медицинских осмотров¹⁰³. Увеличение проблем со здоровьем и связанная с этим повышенная смертность может отражать как нездоровый образ жизни, так и нейробиологически обусловленную дисрегуляцию стресса и иммунной системы, что связано с высокой распространенностью ранних неблагоприятных факторов ПРЛ. Действительно, хронические соматические заболевания тесно связаны с «незрелой» личностью¹⁰⁴, примером которой может служить ПРЛ.

ПРЛ связано с применением интенсивного лечения, что способствует повышению социального бремени, имеющегося при тревожных, депрессивных расстройствах, диабете, эпилепсии и болезни Паркинсона^{54,87,101,105}. Таким образом, ПРЛ представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения.

ФАКТОРЫ РИСКА

В настоящее время предполагается, что генетические факторы и неблагоприятный детский опыт влияют на развитие мозга у лиц с ПРЛ через изменение метаболизма гормонов и нейропептидов^{54,106}. Негативные эмоциональные переживания в детстве модулируют экспрессию генов, приводя к формированию личностных черт, предрасполагающих к развитию ПРЛ⁵⁴.

Отмечается семейная агрегация случаев ПРЛ^{54,107}. Так, по результатам недавнего шведского популяционного исследования, наследуемость ПРЛ составила 46%¹⁰⁸. Риск получения диагноза ПРЛ был выше в 4,7 раза у родных братьев и сестер¹⁰⁸. Коэффициент риска у однояйцевых близнецов составил 11,5 (95% ДИ: 1,6–83,3). Тем не менее, не было выявлено ни одного однонуклеотидного полиморфизма, связанного с ПРЛ^{38,109}. Также имеются некоторые данные о генетическом перекрытии ПРЛ с биполярным расстройством, депрессией и шизофренией¹⁰⁹. В ходе эпигенетических исследований были получены противоречивые результаты, а сами работы зачастую ограничены небольшим размером выборки^{38,110}. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования с достаточной мощностью для обнаружения влияния генов на фенотип ПРЛ³⁸. Кроме того, требуются более надежные способы измерения данного фенотипа.

Неблагоприятный детский опыт – включающий физическое, сексуальное, эмоциональное насилие и пренебрежение – в значительной степени ассоциирован с высоким риском развития ПРЛ^{111,112}. В соответствии с этими выводами, расстройство связано с высоким уровнем дезорганизованных и неразрешенных паттернов поведения¹¹³. Отмечалась связь между формированием пограничных черт и предшествующим тяжелым негативным опытом у 12-летних детей¹⁰⁷. Этот эффект был более выражен при наличии се-

мейной отягощенности психическими расстройствами. Хотя многочисленные психосоциальные факторы, включая жестокое обращение, связаны с повышенным риском развития ПРЛ, они, похоже, не являются специфичными для данного конкретного расстройства¹¹¹.

Считается, что наследственные факторы и факторы внешней среды могут вносить вклад в развитие ПРЛ как независимо, так и в купе друг с другом. На это, в свою очередь, указывают результаты исследования накопления в семьях и наследуемости клинически диагностируемого ПРЛ, демонстрирующие выраженный вклад уникальных факторов окружающей среды, составляющих 54%¹⁰⁸.

Появляется все больше сведений об ассоциации ПРЛ с неблагоприятным опытом как в ранние, так и в более поздние годы жизни, что приводит к порочному кругу формирования дисфункциональных межличностных отношений. Об этом, например, свидетельствует высокий уровень ревизитимизации в романтических отношениях и отношениях по типу «агрессор – жертва» со сверстниками, приводя к повышению уровня недоверия к другим и социальной изоляции. Более того, появляется все больше свидетельств того, что социальная депривация и социальное неравенство могут увеличить риск развития ПРЛ^{114–118}. Отмечается связь с высоким уровнем недоверия и чувствительности к социальному отторжению и несправедливости у лиц с ПРЛ^{119–121}. Эти результаты указывают на необходимость рассмотрения факторов уязвимости к ПРЛ с глобальных, социально-экологических и транзакционных позиций^{113,115}.

НЕЙРОБИОЛОГИЯ

Было проведено большое количество исследований, посвященных изучению нейробиологических механизмов развития ПРЛ. Хотя и были обнаружены отдельные ассоциации ПРЛ и некоторых областей мозга и нейромедиаторных систем, лишь немногие из них были подтверждены данными метаанализов.

Предполагается, что на нейроэндокринном уровне в основе нарушенных реакций на стресс лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), сопровождаемая изменением уровня кортизола, характерным у лиц с ПРЛ. В ходе одного метаанализа были обнаружены значительно более низкие средние базальные уровни кортизола у лиц с ПРЛ по сравнению с непсихиатрическим контролем, с небольшим размером эффекта $g = -0,32$ (95% ДИ: $-0,56 - -0,06$, $N=546$, $N=12$, $I^2=53%$)¹²². Однако в более комплексном метаанализе не обнаружено существенных различий в однократно исследованных уровнях кортизола между лицами с ПРЛ и здоровой группой контроля или пациентами с другими психическими расстройствами, хотя и стоит отметить, что гетерогенность между исследованиями была высокой и умеренной соответственно¹²³. В субанализе пяти работ, посвященных длительному исследованию уровня кортизола, величина стресс-обусловленного выброса кортизола у пациентов с ПРЛ в ответ на психосоциальные триггеры была ниже по сравнению с таковой у здоровых лиц, а также у пациентов с другими расстройствами личности¹²³. Остается неясным, связаны ли нарушения функционирования ГГНС непосредственно с ПРЛ или же с последствием травматического воздействия, часто встречающегося при многих психических расстройствах¹²⁴. Однако данные исследований согласуются с гипотезой аллостатической нагрузки, согласно которой снижение выработки кортизола у лиц с ПРЛ отражает компенсаторное подавление, возникающее в результате неблагоприятных факторов и стресса.

Окситоцин также вносит вклад в развитие ПРЛ. Отмечается его особое значение в сфере межличностных взаимодействий, и предполагается участие данного гормона в процессах формирования привязанности и развития социальных когний¹²⁵. Недавний метаанализ выявил снижение уровня окситоцина у женщин с ПРЛ (стандартизованная средняя разница, $SMD = -0,46$, 95% ДИ: $-0,90 - -0,02$; $N=131$, $N=4$, $I^2=64%$)¹²⁶. Однако количество включенных в метаанализ исследований было небольшим, гетерогенность умеренной, а существенных различий с другими расстрой-

ствами личности выявлено не было¹²⁶. Более того, введение экзогенного окситоцина пациентам с ПРЛ приводило к развитию парадоксальных эффектов¹²⁷. В будущем необходимо продолжить изучение роли окситоцина в развитии ПРЛ. В частности, являются ли наблюдаемые нарушения в окситоцинергической системе общим трансдиагностическим фактором уязвимости, связанным с воздействием неблагоприятных условий среды в раннем возрасте и нарушением привязанностью родителя к младенцу¹²⁵, или данные нарушения имеются при всех психических расстройствах безотнositельно травматической отягощенности в анамнезе¹²⁶.

Что касается нейронных систем, наиболее широко распространенная гипотеза предполагает наличие функционального фронто-лимбического дисбаланса у лиц с ПРЛ, при котором нарушение регуляции эмоций опосредовано гиперактивностью лимбических структур (например, миндалевидного тела, гиппокампа и передней поясной извилины) и аномальным функционированием префронтальных структур¹²⁸. Однако пока можно сделать только предварительные выводы относительно нейробиологии ПРЛ, поскольку большинство результатов нейровизуализационных исследований представляются недостаточно убедительными¹²⁹.

Наиболее достоверной находкой, подтвержденной данными метаанализа, является гиперактивность миндалевидного тела и области гиппокампа во время экспериментов по обработке эмоций¹³⁰⁻¹³², что, по-видимому, обусловлено нарушениями функциональной адаптации миндалевидного тела к повторяющемуся воздействию негативных стимулов¹³³⁻¹³⁸. Хотя более ранние метаанализы указывают на уменьшение объема гиппокампа и миндалевидного тела при ПРЛ^{139,140}, в более позднем и комплексном метаанализе не находят подтверждения наличие каких-либо изменений серого вещества головного мозга. Предполагается, что миндалевидное тело может участвовать в обработке эмоциональных стимулов и распознавании субъективно опасных ситуаций, однако исключительная роль данной структуры в обработке негативных эмоций в последнее время подвергается сомнению. Так, результаты исследований указывают на незначительное участие активации миндалевидного тела в оценке потенциальной опасности¹⁴², при этом отмечается ее роль в переживании положительных эмоций¹⁴³, что скорее указывает на участие миндалевидного тела при узнавании лиц, чем в случаях выявления угрозы¹⁴⁴. Однако были обнаружены и противоречащие вышеописанным данным метааналитические доказательства участия миндалевидного тела в оценке потенциально угрожающих ситуаций^{145,146}. Несмотря на распространенное представление о миндалевидном теле как о «центре страха» мозга, все еще не существует единого мнения на этот счет, в связи с чем негативные эмоциональные переживания нельзя с уверенностью связывать с гиперактивностью миндалевидного тела при ПРЛ¹⁴⁷.

Исследования аномального состояния префронтальных отделов коры больших полушарий у лиц с ПРЛ не имели пространственной специфичности (spatial specificity)^{147,148}. Результаты имеющихся метаанализов противоречивы. Так в более раннем метаанализе были выявлены характерные изменения активности префронтальных отделов¹³¹, однако в более полном и современном метаанализе не было обнаружено значимых различий со здоровыми контрольными испытуемыми¹³². Данное противоречие может объясняться выраженной гетерогенностью ПРЛ.

Предположения о снижении префронтальной нисходящей регуляции в лимбических структурах (таких как миндалевидное тело) можно проверить в ходе оценки функциональной связности (connectivity). Однако пока недостаточно исследований, посвященных изучению связности связи во время выполнения тестов по оценке эмоциональной регуляции у лиц с ПРЛ⁴⁹. Стоит отметить, что накоплено большое число противоречивых данных в отношении гипотезы лобно-лимбического дисбаланса¹⁵⁰⁻¹⁵².

На сегодняшний день имеются лишь слабые доказательства роли фронто-лимбического дисбаланса в нарушении эмоциональной регуляции¹⁴⁷. Более того, большинство данных нейровизуализации не являются специфичными для ПРЛ и могут быть трансдиагностическими^{131,153}, а определяе-

мые изменения активности участков головного мозга могут выступать следствием жестокого обращения в детском возрасте, как неспецифического фактора риска различных психических расстройств^{134,147,154-157}. Недавно полученные результаты исследований указывают на изменение активности височно-теменного узла¹⁵⁸, который, как полагают, играет главную роль в дифференциации себя от других. Предполагается, что наблюдаемые изменения могут лежать в основе диффузии идентичности, характерной для пациентов с ПРЛ. Однако метаанализы исследований по данной теме еще не опубликованы, а небольшое число исследований не позволяют прийти к убедительным выводам.

Таким образом, хотя и был обнаружен ряд ассоциаций некоторых отделов мозга и нейромедиаторных систем, интеграционная и эмпирически подтвержденная нейробиологическая модель расстройств в настоящее время все еще не сформулирована. Исследования нейробиологических факторов ПРЛ осложняются рядом факторов, в том числе высокой распространенностью сопутствующих заболеваний, клинической гетерогенностью состояния, применением медикаментозной терапии, а также существенными различиями в дизайнах экспериментальных исследований.

СОЦИАЛИЗАЦИЯ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

За последнее десятилетие благодаря эмпирическим исследованиям процессов социального познания расширилось наше понимание нарушений межличностного функционирования и эмоциональной регуляции при ПРЛ. Расстройство, по-видимому, характеризуется относительно тяжелыми нарушениями ментализации (способности понимать себя и других), с сильной зависимостью оценки себя и окружающих от эмоционального фона и внешних обстоятельств. Получаемые результаты не всегда последовательны, что может быть связано с типом используемых заданий (например, некоторые тесты социальных когнийций демонстрируют предельные эффекты или в основном оценивают «холодные» социальные когнийции, в то время как расстройства в основном проявляются в ситуациях высокого возбуждения у пациентов с ПРЛ) и влиянием внешних факторов на природу состояния (например, серьезность травмы или стиль привязанности). Недавний систематический обзор¹⁵⁹ экспериментальных исследований социального познания при ПРЛ, основанный на концепции «Системы социальных процессов» в рамках критериев предметной области исследования (Research Domain Criteria, RDoC), включал четыре метаанализа, касающихся более базовых (т.е. точности распознавания эмоций и времени реакции) и более сложных (т.е. понимание психических состояний и остракизма) особенностей ментализации. Лица с ПРЛ показали пониженную точность распознавания выражения лица у других в сравнении со здоровыми людьми, со значительным умеренным размером эффекта $g = -0,41$ (95% ДИ: $-0,57 - -0,25$; $N=18$, $I^2=21\%$). Не было выявлено значимых различий в отношении времени реакции при определении выражения лица ($g=0,27$, 95% ДИ: от $-0,04-0,59$, $N=8$, $I^2=27\%$). Что касается широко распространенной гипотезы о склонности к гневу лиц с ПРЛ, данные систематического обзора были противоречивыми, а число включенных исследований крайне малым ($N=4$). В другом метаанализе было выявлено смещение фокуса внимания с выражения лица на негативно окрашенные и субъективно значимые слова¹⁶⁰.

При ПРЛ была обнаружена сильная чувствительность к отвержению (остракизму). После воспринимаемой социальной изоляции люди с ПРЛ испытывали значительно больше негативных эмоций и оценивали угрозу для удовлетворения своих потребностей как высокую по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, с большим размером эффекта ($g=1,13$, 95% ДИ: $0,67-1,59$, $N=10$)¹⁵⁹. Несмотря на значительную гетерогенность и публикационную погрешность, у пациентов с ПРЛ был выявлен более высокий уровень остракизма по сравнению с людьми, страдающими другими психическими расстройствами (например, социальным тревожным расстройством, большим де-

прессивным расстройством) со средним размером эффекта ($g=0,67$, 95% ДИ: $0,16-1,18$). Эти результаты экспериментальных исследований согласуются с результатами других метаанализов, сообщающих о сильных ожиданиях социального неприятия, оцениваемых по самоотчетам людей при ПРЛ, по сравнению с таковыми у пациентов контрольной группы^{120,161,162}. Однако следует учитывать выраженную неоднородность между исследованиями, что может свидетельствовать о публикационной погрешности.

Примечательно, что один метаанализ выявил большую разницу в негативной аффективности после социального принятия ($d=1,00$, 95% ДИ: $0,76-1,25$, $I^2=78\%$), чем при социальном отвержении ($d=0,68$, 95% ДИ: $0,57-0,80$, $I^2=68\%$) у лиц с ПРЛ по сравнению с группами без данного расстройства¹²⁰. Однако неоднородность исследований была значительно высокой. Хотя эти выводы еще ждут подтверждения, нарушенное восприятие как принятия, так и отвержения могут быть одним из объяснений заметной нестабильности близких отношений при ПРЛ. В пользу данного вывода свидетельствуют результаты метаанализа 26 исследований романтической привязанности у пациентов с ПРЛ¹⁶³. Расстройство значимо коррелировало не только с тревогой при привязанности ($r=0,48$, $I^2=77\%$), но и с избеганием привязанности ($r=0,30$, $I^2=74\%$)¹⁶³. Стоит отметить, что гетерогенность исследований была статистически значимой. Таким образом, в основе ПРЛ может лежать сочетание обеих форм трудностей с привязанностью. Это согласуется с предположением о связи расстройства, в частности, его тяжелых случаев, с дезорганизацией системы привязанности, характеризующейся преобладанием циклов «ближе – дальше» в близких межличностных отношениях^{164,165}.

Упомянутый выше метаанализ экспериментальных исследований¹⁵⁹ также выявил, что пациенты с ПРЛ, в сравнении со здоровыми людьми из контрольной группы, значительно хуже распознают эмоциональные состояния других людей, что было выявлено в ходе исследования с применением задач Теории разума (ТР) (Theory of Mind)¹⁶⁶, со средним размером эффекта ($g = -0,45$, 95% ДИ: от $-0,75$ до $-0,16$, $N=24$). Однако исследования, включенные в данный метаанализ, обладали высокой гетерогенностью ($I^2=85\%$). Согласно другим данным, пациенты с ПРЛ хуже понимают эмоциональное состояние других людей по сравнению с лицами, имеющими другие психические расстройства, со средним размером эффекта $g = -0,53$, 95% ДИ: $-1,03 - -0,03$. Гетерогенность включенных работ также была высокой ($I^2=64\%$). Эти выводы во многом согласуются с результатами других метаанализов исследований, использующих задачи ТР^{167,168}.

Более того, метааналитическая оценка¹⁶⁹ исследований, посвященных процессам ментализации у пациентов с ПРЛ с использованием задач ТР, выявила выраженные нарушения этого процесса по сравнению со здоровыми людьми ($d=0,36$, 95% ДИ: $0,24-0,48$, $N=31$, $N=2,737$, $I^2=50\%$). Данные самоотчета пациентов с ПРЛ также показали дефицит ментализации ($d=1,84$, 95% ДИ: $1,64-2,04$, $N=4$, $N=595$, $I^2=0\%$). Эти результаты согласуются с метаанализом, обнаружившим сильную корреляцию между дефицитом ментализации по отношению к себе при ПРЛ (оцениваемой с точки зрения эмоциональной осведомленности или алекситимии) по сравнению с здоровыми лицами групп контроля ($r=0,52$, 95% ДИ: $0,41-0,61$, $N=15$)¹⁷⁰.

Тем не менее, в недавнем метаанализе была продемонстрирована чрезмерная ментализация, или гиперментализация, при ПРЛ ($r=0,26$, 95% ДИ: $0,12-0,39$, $N=10$), что, однако, было сопоставимо с другими психическими расстройствами¹⁷¹. Хотя гиперментализация и не является специфичной для ПРЛ, эти результаты предполагают, что ПРЛ связано не просто с общим нарушением ментализации, а со специфическим дисбалансом, который может выражаться как в гипоментализации, так и в гиперментализации. Эта интерпретация согласуется с результатами исследований, предполагающих, что ПРЛ связано с преобладанием автоматического, аффективного поведения и, в основном, ментализации, опирающейся на информацию из внешнего мира, что подразумевает трудности контроля когнитивной и внутренней ментализации, особенно при возбуждении¹⁷². Несмотря на наличие свидетельств взаимодействия и из-

менчивости нарушений ментализации и симптомов ПРЛ, в настоящее время отсутствует достаточное число метааналитических данных, свидетельствующих о конкретном специфическом профиле ментализации у пациентов с ПРЛ. В связи с этим необходимы более длительные лонгитюдные исследования данного вопроса.

Метаанализ, включивший 3543 участника¹⁷³, показал, что симптоматика ПРЛ ассоциирована с менее частым использованием стратегий адаптивной регуляции эмоций (т.е. когнитивной переоценкой, решением проблем и принятием) и более частым использованием неадаптивных стратегий (т.е. подавление, размышление и избегание). Роль руминации как стратегии регуляции дисфункциональных эмоций при ПРЛ была изучена и также подтверждена двумя недавними метаанализами^{174,175}. Кроме того, было выявлено, что пациенты с ПРЛ сообщают о более интенсивном переживании стыда по сравнению со здоровым контролем, с большим размером эффекта: $d=1,44$ ($N=10$, $N=3543$)¹⁷⁶. Однако наблюдались значительная гетерогенность исследований и признаки публикационной погрешности.

Наконец, имеются предварительные данные о негативной самооценке^{159,177}, отсутствии сотрудничества/доверия^{178,179}, нарушениях дифференциации себя и других¹⁸⁰, нарушении interoцепции¹⁸¹ и расщеплении¹⁷⁹ при ПРЛ, но они пока не подтверждены метааналитическими исследованиями.

Нейрокогнитивный дефицит при ПРЛ был продемонстрирован в метаанализе 207 размеров эффекта для разных когнитивных доменов. Была подтверждена достоверность нейропсихологических нарушений у лиц с ПРЛ по сравнению со здоровыми контрольными испытуемыми, при этом общий размер эффекта для нейропсихологических нарушений у лиц с ПРЛ по сравнению был средним ($d = -0,48$, 95% ДИ: $-0,58 - -0,43$, $N=9332$)¹⁸². Однако гетерогенность включенных исследований была значимой. Были обнаружены наиболее сильные нарушения в процессе принятия решений ($d = -1,41$, 95% ДИ: $-0,91 - -1,91$), память ($d = -0,57$, 95% ДИ: $-0,64 - -0,58$) и исполнительное функционирование ($d = -0,54$, 95% ДИ: $-0,64 - -0,43$)¹⁹⁸. Эти результаты согласуются с другими метаанализами^{183,184}.

Таким образом, метаанализы подтверждают сложную картину изменений в социальном познании и нейрокогнитивном функционировании при ПРЛ. Наиболее достоверными изменениями являются нарушения точности распознавания эмоций, смещение внимания в сторону негативных стимулов, выраженная чувствительность к отвержению после социальной изоляции, нарушение ментализации, дисрегуляция эмоций и нейрокогнитивные нарушения. Ограничения заключаются в том, что большинство метаанализов показали существенную гетерогенность включенных исследований, а результаты часто не являются специфичными для ПРЛ. Необходимы дальнейшие исследования с целью развития более полного понимания роли социального познания и нейрокогниций в ПРЛ.

ЛЕЧЕНИЕ

В качестве первого шага в терапии пациентов с ПРЛ выступают психообразовательные мероприятия: информирование о диагнозе, ожидаемом течении заболевания, предполагаемых факторах риска и вариантах лечения⁵⁴. Психотерапию следует рекомендовать в качестве первой линии терапии. При этом фармакотерапия рассматривается в качестве возможного дополнительного лечения в конкретных ситуациях. Должны быть установлены четкие границы, врач следует избегать реакции на провокационное поведение, а стратегия вмешательств должна быть согласована со всеми специалистами, участвующими в лечении, чтобы предотвратить ситуацию, в которой некоторые из них будут считаться «плохими», а другие – «хорошими». При наличии опасного для жизни поведения следует, в первую очередь, сфокусироваться на его устранении.

Помощь при поведении, опасном для жизни

Опасное для жизни поведение (например, суицидальное, самоповреждающее, рискованное поведение или нападения

на других) должно быть приоритетом при планировании тактики лечения. Вербальные вмешательства предполагают спокойное отношение и понимание тяжести ситуации, проявление эмпатии, открытые вопросы и стимулирование пациента к размышлению о возможных решениях затруднительных ситуаций. Седативные или антипсихотические препараты можно использовать для лечения в случаях кризиса, но не дольше одной недели¹⁸⁵.

Для понимания и минимизации суицидального поведения необходимо выполнять следующие рекомендации^{186,187}. Терапевту следует оценить вероятность самоубийства (например, разработал ли уже пациент план совершения суицида; были ли ранее попытки в анамнезе; насколько пациент импульсивен, злоупотребляет ли он психоактивными веществами; есть ли у него система социальной поддержки; способен ли пациент соблюдать договоренности с врачом). Затем следует выяснить, имеется ли у пациента серьезное депрессивное расстройство, требующее фармакотерапии или стационарного лечения. Если это не так, необходимо выяснить причину такого суицидального поведения (например, потеря значимого человека, переход от идеализации к обесцениванию). Самоубийство может восприниматься пациентом как решение проблемы (например, избавление от отчаяния, одиночества, ощущения пустоты или гнева). Обсуждение того, что делает жизнь пациента невыносимой, может поменять ситуацию. Это поможет переключить его внимание с мыслей о суициде на имеющиеся жизненные трудности, способствуя поиску альтернативных способов их решения. Можно акцентировать внимание на склонности пациента к «черно-белому» мышлению в отношении себя, окружающих и ситуации-триггеру.

Из-за страха быть покинутым пациент, с целью манипуляции лечащим врачом, может угрожать суицидом. В результате врач может чувствовать себя таким же беспомощным или злым, как и пациент, или испытывать страдание. В подобных случаях рекомендуется не противодействовать агрессивно – например, пытаясь избавиться от пациента (подтверждая тем самым ожидания пациента). Вместо этого врач может показать, что он/она обеспокоен и пытается помочь пациенту, чтобы уменьшить его/ее суицидальное давление, но в конечном итоге, как поступить, решает сам пациент. Рекомендуется заключить контракт, который обязывает пациента не действовать в соответствии с суицидальными импульсами, а обсуждать их на сеансах или обращаться за неотложной психиатрической помощью, если он/она чувствует, что суицидальные импульсы не поддаются контролю. Доказательная психотерапия ПРЛ включает подробные рекомендации о том, как осуществлять работу с суицидальными наклонностями¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ (см. ниже).

Фармакотерапия

До 96% пациентов с ПРЛ, обращающихся за лечением, получают хотя бы один психотропный препарат¹⁹⁰. Полипрагмация распространена весьма широко^{191,192}: почти 19% пациентов с ПРЛ сообщают о приеме четырех и более лекарственных средств¹⁹³. Однако ни одна из имеющихся групп препаратов не имеет доказанной эффективности, и ни одно лекарство не было одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения пациентов с ПРЛ¹⁹⁴.

Фармакотерапия не рекомендуется для лечения ни одного из основных симптомов ПРЛ, однако допустима в случае отчетливых тяжелых коморбидных расстройств, таких как тяжелая депрессия или тревога, а также преходящие психотические симптомы, и только в течение максимально короткого периода в качестве кризисной терапии²². Однако следует отметить, что существует лишь несколько РКИ, посвященных ПРЛ с конкретными сопутствующими заболеваниями¹⁶, поскольку в большинстве исследований исключались пациенты с сопутствующими большим депрессивным, биполярным аффективным и психотическими расстройствами или же расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Кратковременные симптомы депрессии или тревоги, являющиеся частью эмоциональной нестабильно-

сти при ПРЛ, могут быть связаны с конкретными ситуациями-триггерами и не должны ошибочно интерпретироваться как отражающие сопутствующие расстройства.

При бессоннице у пациентов с ПРЛ следует рекомендовать соблюдение гигиены сна без назначения лекарственной терапии²². При тяжелой бессоннице могут быть назначены Z-препараты (например, золпидем или зопиклон)²². Из-за опасений по поводу зависимости, применение Z-препаратов рекомендуется только при выраженных нарушениях сна, с применением минимально эффективной дозы и в течение не более четырех недель¹⁹⁵.

Острые суицидальные тенденции или психотические эпизоды, выраженное возбуждение, диссоциативные состояния и трудности контроля агрессии могут являться показанием для приема психофармакотерапии. В настоящий момент, РКИ по использованию психофармакотерапии у пациентов с ПРЛ при явных кризисах не существует¹⁹⁴. В связи с высокой коморбидностью ПРЛ с аддитивными расстройствами^{196,197} следует избегать употребления препаратов с аддитивным потенциалом, насколько это возможно. В подобных ситуациях предпочтительно назначение седативных антигистаминных препараты (например, прометазина) или низкопотентных антипсихотиков (например, кветиапина). По прошествии острого кризиса следует прекратить прием препарата.

Психотерапия

Психотерапия считается первой линией терапии ПРЛ^{22,54,198}. Руководства не рекомендуют варианты краткосрочной психотерапии продолжительностью менее трех месяцев²². Несмотря на большое число специально разработанных для лечения ПРЛ психотерапевтических методов, эффективность которых была подтверждена эмпирически – например, диалектической поведенческой терапии (ДБТ), терапии, основанной на ментализации (МОТ), терапии, сфокусированной на переносе (ТФП) и схема-терапии (СТ) – перспектива их внедрения в рутинную практику остается неоднозначной. Если доказательные методы психотерапии недоступны, опытные специалисты в области психического здоровья могут применять психообразование или стратегии антикризисного управления (crisis management)²⁶.

В последнее время появляется все больше данных об эффективности универсальных моделей терапии ПРЛ, включающих в себя элементы доказательных терапевтических подходов, которые могут применяться опытными клиницистами, не прошедшими обучения самим данным методикам¹⁹⁹. Следует, однако, отметить, что при использовании данных универсальных моделей, которые зачастую были «контрольным вмешательством» в клинических исследованиях эффективности специализированных психотерапевтических методов, терапевты также следовали руководствам и советовались с экспертами²⁰⁰⁻²⁰². Таким образом, как будет более подробно обсуждено ниже, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, являются ли универсальные модели столь же эффективными, как и специализированные психотерапевтические методы у данной группы пациентов.

Необходимы дальнейшие усилия по уменьшению стигматизации лиц с ПРЛ как среди населения, так и среди работников здравоохранения. Часто проходит много лет, прежде чем люди с ПРЛ обращаются за помощью, однако по-прежнему во многих медицинских учреждениях сталкиваются с предвзятым отношением к характеру и возможности решения их проблем^{203,204}.

В следующих разделах мы обсуждаем различные методы психотерапии, эффективность которых при ПРЛ доказана в ходе РКИ^{17,205}. Для членов семей пациентов с ПРЛ, страдающих от значительного бремени, были разработаны методы психообразования²⁰⁶.

Диалектическая поведенческая терапия (ДПТ)

ДПТ^{189,207,208} – это структурированный метод, базирующийся на принципах когнитивно-поведенческой психотерапии и применяемый в амбулаторных условиях. Терапия «диалекти-

ческая» в том смысле, что как принятие, так и изменение рассматриваются в качестве необходимых условий для улучшения состояния. Она состоит из четырех компонентов: индивидуальная терапия, групповой тренинг навыков, телефонный коучинг и групповые консультации терапевтов.

Индивидуальную терапию проводит непосредственно лечащий психотерапевт. Она сосредоточена на шести основных областях. Подробно исследуется самоповреждающее поведение, с акцентом на способы решения проблем, включающие краткосрочные методики, нацеленные на совладание со стрессом. Уделяется внимание поведению, препятствующему терапии (например, несоблюдение режима лечения, нарушение договоренностей), а также поведение, влияющее на качество жизни (например, злоупотребление психоактивными веществами, рискованное сексуальное, социальное, юридическое, финансовое поведение или поведение, приводящее к вреду для здоровья). Приобретенные поведенческие навыки обсуждаются и применяются в повседневной жизни пациента. Когда пациент готов, психотерапевт обращается к истории травм, включая воспоминания о насилии, и связанным с ними эмоциям. Проводится их валидация, осуществляются снижение выраженности самообвинения и стигматизации, решение проблем, связанных с механизмами отрицания, уменьшение интенсивности навязчивых мыслей с применением экспозиционных техник. Психотерапевт стремится достичь уменьшения поляризации и развития диалектического взгляда у пациента на себя и насильника²⁰⁸. Также специалист последовательно укрепляет у пациента чувство самоуважения.

В рамках группового тренинга делается акцент на недостаточной проработке поведенческих навыков, включающей нестабильное самоощущение, нестабильные межличностные отношения, страх быть покинутым, импульсивность и эмоциональную лабильность. Тренинг включает в себя четыре модуля: осознанность, межличностная эффективность, эмоциональная регуляция и стрессоустойчивость. Групповые встречи проводятся еженедельно по два часа. Четыре модуля прорабатываются примерно за полгода. Модули могут повторяться, и рекомендуется их посещение не менее одного года. Пациентам задаются домашние задания для закрепления навыков. Для фиксирования случаев применения навыков и их дальнейшего обсуждения в рамках индивидуальной психотерапии пациенту рекомендуется ведение дневника.

Основные навыки осознанности (mindfulness) были заимствованы из восточных практик медитации. С целью воздействия на импульсивность и эмоциональное поведение пациентов с ПРЛ осуществляется обучение сознательному сосредоточению внимания на настоящем моменте. В рамках работы со склонностью идеализировать и обесценивать себя и других пациентов сосредотачивают на без оценочном и непредвзятом наблюдении за одной конкретной вещью в данный момент времени. Эта методика позволяет пациентам не размышлять о прошлом и не беспокоиться о будущих событиях.

В рамках тренинга навыков межличностной эффективности пациенты учатся просить о том, что им нужно, говорить «нет» и сталкиваться с межличностными конфликтами. Навыки регуляции эмоций включают в себя самовалидацию и обозначение эмоций; выявление препятствий к их изменению, в том числе самоповреждающее поведение; умение избегать триггерных ситуаций; увеличение количества событий, вызывающих положительные эмоции и умение выносить болезненные переживания. Навыки совладания со стрессом включают методы самоуспокоения или отвлечения внимания, а также преобразования «невыносимого страдания» в «терпимую боль».

Коучинг по телефону можно использовать в кризисных ситуациях между регулярными занятиями. Пациенты могут научиться обращаться за помощью адекватно, без агрессии. Во избежание подкрепления самоповреждающего поведения заключается соглашение о том, что пациент позвонит терапевту, прежде чем нанести самоповреждение, и не станет вызывать терапевта в течение 24 часов после приступа аутоагрессии, за исключением случаев, когда имеются опасные для жизни травмы.

Неотъемлемой частью являются еженедельные командные консультации терапевтов, которые призваны контролировать лечение, повышать уровень терапевтических навыков и поддерживать мотивацию терапевтов к работе именно с этой группой пациентов. Консультации команды могут способствовать сопереживанию и принятию пациента.

Терапия, основанная на ментализации (Mentalization-based therapy (MBT))

МБТ²⁰⁹ – это структурированный подход, сочетающий в себе индивидуальную и групповую формы психотерапии. Основное внимание уделяется решению проблемы суицидального и самоповреждающего поведения, эмоциональной неустойчивости и нестабильности отношений при ПРЛ посредством повышения способности пациентов к ментализации и социальному обучению.

ПРЛ характеризуется трудностями ментализации, что выражается в высоком уровне автоматической, управляемой аффектом и основанной на внешних факторах ментализации, а также в частой утрате способности к сбалансированной ментализации, особенно в тесных межличностных отношениях. Это связано с доминированием оценки себя и других в нементализирующих режимах, таких как: а) режим психической эквивалентности (приравнивание мыслей и чувств к реальности), б) телеологический режим (признающий только наблюдаемую реальность в качестве детерминанты ментальных состояний) и в) режим притворства (характеризующийся чрезмерной ментализацией, оторванной от реальности).

Предполагается, что эти нементализируемые переживания или переживания «чужого я» вызывают очень сильные и часто невыносимые чувства (например, высокий уровень гнева, печали или неприятия) и в результате обуславливают склонность к экстернализации этих нементализированных чувств через определенное поведение (например, самоповреждение, злоупотребление психоактивными веществами) в попытке регулировать эти чувства.

МБТ также фокусируется на улучшении потенциала эпистемического доверия, то есть способности доверять знаниям, передаваемым другими, и использовать эти знания с целью салотогенеза (т.е. для возможности извлечь выгоду из положительных ресурсов социальной среды).

Терапевтическая позиция терапевта, практикующего МБТ, определяется следующими основными принципами: а) управление тревогой и возбуждением занимает центральное место в МБТ, поскольку высокий уровень возбуждения легко приводит к потере способности к ментализации, тогда как низкий уровень обычно способствует активации режима притворства (чрезмерная ментализация, оторванная от реальности); б) вмешательства направлены на восстановление более сбалансированной ментализации, поскольку пациенты с ПРЛ легко прибегают к автоматической, аффект-зависимой и основанной на внешних факторах ментализации, с небольшой способностью к более сбалансированной, контролируемой ментализации, объединяющей познание и аффект, внешней и внутренней реальности; в) пациент и терапевт равны, будучи партнерами, они пытаются реконструировать и лучше понять, что происходит в сфере межличностных отношений пациента, и то, как эти трудности связаны с имеющимися у пациента проблемами; г) фокус на восстановление ментализации подразумевает, что терапевта в первую очередь интересует, «как» протекают психические процессы, а не «что» и «почему»; д) случайные и отчетливые реакции эмпатии, эмоциональная валидация – еще одна ключевая особенность МБТ, направленная на восстановление чувства свободы воли и понимания пациента.

МБТ использует спектр вмешательств, которые включают в себя: поддерживающие интервенции (эмпатические и нормализующие вмешательства, служащие для регулирования тревоги и возбуждения, укрепления эпистемологического доверия, восстановления чувства самостоятельности благодаря опыту зеркального отражения); вмешательства, направленные на разъяснение и проработку субъективного

опыта; вмешательства, направленные на восстановление базовой ментализации (например, «остановись и перемотай назад», «остановись и исследуй», «остановись и брось вызов»); вмешательства, направленные на ментализацию терапевтических отношений; вмешательства, направленные на перевод и обобщение знаний, полученных в ходе терапевтического процесса, за пределы терапевтического контекста. Были разработаны и эмпирически подтверждены два варианта МВТ при ПРЛ: интенсивная амбулаторная МВТ и МВТ для лечения взрослых в условиях дневного стационара²¹⁰.

МВТ включает начальную фазу, фазу лечения и заключительную или завершающую фазу, каждая из которых имеет свои конкретные цели и стратегии, постепенно меняющиеся по мере продвижения в понимании состояния пациента.

Начальный этап включает в себя: психообразование, предоставляемое через вводный групповой курс МВТ; совместно с пациентом определяются цели терапии; уделяется внимание формированию терапевтического альянса, базирующегося на понимании особенностей привязанности пациента; формируется безопасная среда; определяется профиль ментализации, т.е. выявляются специфический дисбаланс в ментализации и триггеры, вызывающие трудности данного процесса.

Фаза лечения включает в себя как неспецифические, так и специфические стратегии. К первым относятся: стабилизация рискованного поведения; поддерживающая, эмпатическая валидация и регуляция тревоги/возбуждения, включение/(ре)активация процессов ментализации; использование прояснения и разъяснения, чтобы способствовать базовой ментализации, особенно в состоянии повышенной эмоциональности; уделение внимания межличностным отношениям и событиям, позволяющим исследовать альтернативные точки зрения (т.е. реляционная ментализация); поддержание терапевтических рамок и снижение риска разрыва альянса. Специфические стратегии включают в себя: управление импульсивностью путем ментализации событий, способствующих активации импульсивного поведения; активация системы привязанности, как в групповой, так и в рамках индивидуальной психотерапии, с целью развития базовой ментализации; интеграция опыта терапии в повседневной жизни с акцентом на проблемы социальной изоляции/инклюзивности и отвержения; повышение способности к ментализации в условиях стресса; восстановление способности к ментализации в случаях ее потери; при необходимости, ментализация травматических переживаний.

На заключительном этапе основное внимание уделяется следующим вопросам: обзор терапии с акцентом на предстоящее завершение терапевтических отношений; внимание к вопросам, связанным с беспокойством по поводу завершения терапии, специфичным для пациентов с ПРЛ (например, страх быть покинутым или отвергнутым); генерализация устойчивой ментализации и усвоенного социального понимания; обсуждение возможностей продолжения терапевтического процесса после его окончания.

Терапия, сфокусированная на переносе (ТФП)

ТФП представляет собой специфическое расширение психоаналитической терапии для лечения лиц с расстройствами личности^{187,211}. В рамках психоаналитической теории объектных отношений бессознательные конфликты, активируемые в переносе, рассматриваются как выражения конфликтного, аффективно заряженного интернализированного объекта. Бессознательные конфликты представлены в виде диад, состоящих из репрезентации себя, взаимодействующей с репрезентацией значимого другого, и характеризующихся определенным эмоциональным состоянием. Эти диадические структуры отыгрываются или проживаются пациентом в его/ее взаимодействиях с терапевтом.

В ТФП внимание терапевта сосредоточено на исследовании и интерпретации поведения пациента во время лечения, отражающего активацию специфических переносов и связанных с ними интернализированных объектных отношений и конфликтов, которые они подразумевают. Активация пре-

обладающих интернализированных объектных отношений интерпретируется как в их защитной функции (т.е. как защита от противоположных отношений того, чего они пытаются избежать) и в своих «импульсивных» или экспрессивных функциях (как отражение более глубоких примитивных, аффективно заряженных моделей поведения, стремящихся к актуализации).

В условиях пограничной структуры бессознательный конфликт принимает форму фундаментального конфликта или раскола между положительно заряженными, идеализированными областями опыта и отрицательно заряженными, параноидными. Каждое интернализированное объектное отношение может в разные моменты выполнять функцию разрядки или защитную функцию. Эти идеализированные и преследующие интернализированные объектные отношения активируются, а затем отыгрываются в переносе.

Основными психоаналитическими техниками, используемыми в ТФП, являются интерпретация, анализ переноса, техническая нейтральность и контейнирование с использованием контрпереноса. Аффективное доминирование относится к материалу, который, по восприятию терапевта, наиболее сильно присутствует и эмоционально заметен в вербальных и, в частности, невербальных сообщениях пациента в любой момент сеанса²¹¹. Под аффективным доминированием понимается основная область конфликта, активная в настоящее время на сеансе и представляющая собой основной материал для терапевтического вмешательства.

Интерпретация – это выдвижение гипотез, включающих оценку бессознательных конфликтов. Они вытекают из комбинированного анализа содержания коммуникаций пациента, его невербального поведения и доминирующего контрпереноса. Интерпретация фокусируется преимущественно, но не исключительно, на переносе. Доминирующий аффект определяет фокус интерпретации.

Анализ переноса представляет собой основную терапевтический инструмент. Это относится к анализу бессознательных конфликтов, активируемых в процессе работы между пациентом и терапевтом, воспроизводящими конфликтные интернализированные диады отношений между собой и другими («объектами») из прошлого, модифицируемые нынешним контекстом.

Техническая нейтральность – это наблюдательная позиция терапевта, который сохраняет интерес и объективность в своих интерпретативных вмешательствах и сохраняет себя вне активированных внутренних конфликтов пациента. Использование контрпереноса означает постоянное наблюдение терапевтом за своими эмоциональными реакциями на пациента, использование их для более четкого понимания эмоциональных конфликтов, активирующихся в переносе, и интерпретация переноса без прямого сообщения пациенту о своем собственном контрпереносе.

Ранняя стадия ТФП включает в себя прояснение репрезентации «Я» и «другого», репрезентации активированных интернализированных объектных отношений, преобладающего аффекта, распределения ролей между пациентом и терапевтом в рамках их потенциального взаимодействия. На более расширенном этапе предполагается эмоциональное осознание пациентом того, что он/она, находясь на более глубоком уровне бессознательного опыта, идентифицирует попеременно себя как с «собой», так и с «другим». Отмечается чередование идеализированных и параноидных интернализированных ранее диад отношений. Целью данной стадии является уменьшение расщепления идеализированных и параноидных состояний. На этом этапе пациент учится осознавать причины его/ее расщепления, в котором доминируют полярные чувства: любовь и ненависть, а также интегрировать концепции своего/ее «Я» и соответствующие концепции значимого другого. В процессе нормализации достигаются формирование идентичности и способности к общению с учетом существующих аспектов объективной реальности. Отмечается развитие отношений со значимыми людьми. Могут развиваться модуляция эмоционального состояния, усиление контроля над аффектами и повышение способности к бесконфликтному инвестированию в работу, профессию, любовь и секс, а также к приносящим удовлетворение социальным отношениям.

Схема-терапия (СТ)

СТ^{212,213} опирается на когнитивно-поведенческий и психодинамический подходы, а также подходы эмоционально-сфокусированной терапии и терапии, основанной на привязанности. В СТ рассматриваются четыре дисфункциональные схемы (режимы), характерные для ПРЛ: режим покинутого / подвергшегося насилию ребенка; режим рассерженного/импульсивного ребенка; режим отстраняющегося защитника; режим карающего родителя. Кроме того, предполагается присутствие здорового взрослого, развитие которого – одна из целей СТ. Первым примером здорового взрослого является терапевт, модель которого интернализуется пациентом в ходе терапевтического процесса.

Режим покинутого / подвергшегося насилию ребенка характеризуется чувством изолированности, потерянности, ощущением себя нелюбимым и ужасным, навязчивым поиском родительской фигуры, которая позаботится о нем/ней. Этот режим считается основным для пациента с ПРЛ. Терапевту, работающему в подходе СТ, для лучшего понимания своих пациентов рекомендуется представлять пациентов с ПРЛ в качестве функционирующих, как маленькие дети.

В режиме рассерженного/импульсивного ребенка пациент выражает ярость, вызванную плохим обращением и неудовлетворенностью эмоциональных потребностей. Этот режим активизируется в ситуациях реальных или предполагаемых оставления, лишения или плохого обращения. К сожалению, этот режим делает еще менее вероятным удовлетворение потребностей пациента. Кроме того, режим карающего родителя может активизироваться и тем самым наказывать разгневанного ребенка. За вспышкой ярости может последовать нанесение самопорезов или другие формы самонаказания.

В режиме отстраняющегося защитника пациент избегает эмоциональных проекций в людей или деятельности; он/она может чувствовать «онемение» или внутреннюю опустошенность, замкнуться, чрезмерно фантазировать или искать стимуляции и отвлечение. Этот режим мешает терапевтическому прогрессу.

Режим карающего родителя представляет собой идентификацию пациента с жестоким родителем. Интроецировав этот образ, пациент продолжает внутреннее насилие. В этом режиме пациенты чувствуют себя «злыми» или «грязным» и могут проявлять самоповреждающее поведение. Терапевт помогает пациенту распознать эту часть себя и дает ему описательное имя (например, «твой карающий отец»). Таким образом пациент может дистанцироваться от этой части себя и дать ей отпор.

Считается, что изменения в СТ достигаются посредством четырех механизмов: «ограниченное перевоспитание», работа, ориентированная на эмоции, когнитивная реструктуризация и образование, а также разрушение поведенческих моделей.

«Ограниченное перевоспитание» рассматривается как наиболее важный механизм изменений²³⁵. Терапевты пытаются компенсировать дефицит воспитания, который пациенты с ПРЛ испытывали в детстве, сохраняя при этом профессиональные границы. Они действуют в теплой и отзывчивой манере, обеспечивающей безопасность, стабильность и принятие. Они могут прибегать к самораскрытию, если считают, что это принесет пользу пациентам. Они предоставляют пациентам личный телефонный номер для использования в кризисных ситуациях, могут выделить дополнительное время для разговора по телефону и обмена информацией по электронной почте, если это необходимо. Пациентам, у которых есть проблемы, связанные с разлучением и отказом, может быть предоставлена помощь посредством контрольных звонков, карточек или другими перходными объектами.

СТ использует техники, ориентированные на эмоции, включающие работу с образами, диалоги и написание писем. Пациентов просят вызвать образы и воспоминания о трудных ситуациях, которые они пережили в прошлом. Терапевт может проникнуть в детские сцены, защитить и поддержать покинутого / подвергшегося насилию ребенка, дей-

ствуя как здоровый взрослый. После того как терапевт это сделал, пациент приступает к работе над ролью здорового взрослого, вступая в образ и защищая внутреннего ребенка. Травматические воспоминания прорабатываются более медленно и только с разрешения пациента. СТ использует диалог между терапевтом и пациентом, чтобы опекать брошенного ребенка и защитить ребенка, с которым плохо обращаются, а также бороться с карающим родителем. Эти диалоги могут быть выполнены в образах или посредством техники «пустой стул» из гештальт-терапии (gestalt chair work). Последнее помогает рассмотреть «карательные голоса» как бы вовне пациента. С помощью такой ролевой игры терапевт помогает пациенту укрепить свой здоровый взрослый образ жизни. В качестве третьей техники терапии призывают пациентов написать письмо тем, кто плохо с ними обращался, выражая свои чувства и потребности. Данные письма не предназначены для отправки. Когнитивные методы, используемые в СТ, включают обучение и когнитивную реструктуризацию. Пациенту прививают адекватные потребности и эмоции. Таким образом, терапевт подтверждает право пациента на удовлетворение этих потребностей, одновременно обучая пациента договариваться об их удовлетворении, уважая других. Это относится к эмоциям и, в частности, к гневу. Однако пациентов учат адекватно выражать свои эмоции, не используя «черно-белое» мышление. Кроме того, пациентов учат не винить себя за неудачи во время терапии.

Наконец, пациентам предлагается сделать обобщение о том, чему они научились во время занятий. Для этого традиционно могут использоваться поведенческие методы, такие как тренинг релаксации, уверенности в себе, управления гневом, стратегии самоконтроля или систематической десенсибилизации (градуированной экспозиции). Также можно использовать карточки или диалоги. В качестве целей пациент и терапевт выбирают изменение наиболее важных моделей поведения. Упражнения *in vivo* могут использоваться для опровержения искаженных ожиданий, например, в отношении других лиц, выступающих в роли карающих родителей. На занятиях можно проводить ролевые игры и поведенческие репетиции.

СТ включает три фазы: связь и эмоциональная регуляция, изменение режима схемы и развитие автономности.

Фаза установления связи и эмоциональной регуляции направлена на установление отношений с терапевтом, которые являются противоядием от оскорблений или наказаний, которые пациент испытал в детстве. Таким образом, создается «поддерживающая среда»²¹⁴, безопасное место для пациента. После этого исследуется детский и юношеский опыт. Во время этих исследований пациента оставляют в режиме покинутого / подвергшегося насилию ребенка, чтобы дать ему/ей возможность пережить новый опыт отношений. Пациент начинает усваивать опыт общения с терапевтом как со здоровым родителем. Гнев можно выражать, но контролируемым образом, чтобы избежать его превращения в контрпродуктивный. Все неудовлетворенные потребности и стремления пациента активизируются, что позволяет терапевту заняться ограничительным родительским поведением.

Работая над изменением режимов схемы, терапевт поддерживает отношения с брошенным / подвергшимся насилию ребенком. Терапевт хвалит пациента и называет его/ее «щедрым, любящим, умным, чувствительным, творческим, сопереживающим, страстным или преданным»^{215,с.335}, вступая в роли родителя пациента. Может сработать режим карающего родителя, и пациент может отвергнуть эти утверждения.

Если пациента переполняют тревога и болезненные эмоции, может сработать режим отсоединенной защиты. Это механизм выживания, разработанный пациентом, но он часто мешает терапевтическому процессу. Когда это проявляется в терапевтическом процессе, выносятся на обсуждение преимущества и издержки данного режима. Ситуацию можно исправить, тщательно регулируя интенсивность и частоту аффективной работы. Кроме того, можно рассматривать использование медикаментов для снижения интенсивности эмоций.

Таблица 5. Данные метаанализов об эффективности психотерапии по сравнению с лечением на основании собственного клинического опыта (Treatment-As-Usual) (TAU) при пограничном расстройстве личности (ПРЛ)

	n	N	Исход	SMD (95% ДИ)
Основные формы психотерапии и TAU	22	1,244	Тяжесть симптомов ПРЛ	-0,52 (-0,70 – -0,33)
	13	616	Самоповреждение	-0,52 (-0,70 – -0,33)
	13	666	Исходы, связанные с самоубийством	-0,34 (-0,57 – -0,11)
	22	1,314	Функционирование	-0,45 (-0,68 – -0,22)
Диалектическая поведенческая терапия и TAU	3	149	Тяжесть симптомов ПРЛ	-0,60 (-1,05 – -0,14)
	7	376	Самоповреждение	-0,28 (-0,48 – -0,07)
	6	225	Функционирование	-0,36 (-0,69 – -0,03)
Психодинамическая терапия и TAU	4	213	Тяжесть симптомов ПРЛ	-0,65 (-0,99 – -0,32)
	5	354	Исходы, связанные с самоубийством	-0,67 (-1,13 – -0,20)
	5	392	Функционирование	-0,57 (-1,04 – -0,10)

SMD – стандартизованная разность средних (standardized mean difference)

На заключительном этапе лечения терапевт переключает внимание от перевоспитания в терапевтических отношениях до развития независимости вне сессий. Основное внимание уделяется межличностным отношениям и чувству идентичности. Отношения исследуются, чтобы увидеть, как взаимодействуют различные режимы. Для развития чувства идентичности терапевт и пациент должны работать вместе, чтобы выяснить, что пациенту ближе.

Эффективность терапии при ПРЛ

метаанализ, объединяющий размеры эффекта, достигнутого психотерапией, по сравнению со стандартной терапией (Treatment-As-Usual; TAU) при ПРЛ: общий показатель SMD составил -0,52 (95% ДИ: от -0,70–0,33, N=22, N=1244), что соответствует клинически значимому снижению тяжести симптомов¹⁷ (см. Таблицу 5). Таким образом, в отношении ПРЛ, в сравнении с другими распространенными психическими расстройствами, психотерапия достигает среднего или выраженного эффекта по сравнению с TAU²¹⁷. В отношении самоповреждений (SMD = -0,32, 95% ДИ: -0,49 – -0,14, N=13, N=616), исходов, связанных с самоубийством (SMD = -0,34, 95% ДИ: -0,57 – -0,11, N=13, N=666), и психосоциального функционирования (SMD = -0,45, 95% ДИ: -0,68 – -0,22, N=22, N=1314) психотерапия также значительно превосходит TAU, но об этом свидетельствуют доказательства низкого качества, демонстрирующие размер эффекта ниже клинической значимости¹⁷. Нет никаких доказательств того, что психотерапия связана с более высоким уровнем серьезных нежелательных явлений по сравнению с TAU (отношение рисков, RR=0,86, 95% ДИ: 0,14–5,09; N=4, N=571, p=0,86)¹⁷. Общие методы психотерапии (например, общее психиатрическое ведение, структурированное клиническое ведение, клиент-центрированная терапия, супервизированное управление командой) уступают специализированным психотерапевтическим подходам, таким как ДБТ, ТО или схема-терапия²¹⁶. Размеры эффектов для основных видов доказательной психотерапии при ПРЛ в сравнении с TAU значимо не различались между собой¹⁷. Это относится как к тяжести симптомов ($X^2=6,88$, $df=4$, $p=0,14$, $I^2=41,8\%$), так и к психосоциальному функционированию ($X^2=0,67$, $df=3$, $p=0,88$, $I^2=0\%$). Недавно опубликованный сетевой метаанализ подтвердил отсутствие существенных различий между специализированными методами психотерапии в отношении снижения тяжести симптомов ПРЛ, причем было найдено только два исключения: СТ превосходила ДПТ (SMD=0,72, 95% ДИ: 0,03–1,41) и когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) (SMD=0,90, 95% ДИ: 0,12–1,69)²¹⁶. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку некоторые из них основаны на данных небольшого количества исследований²¹⁶. Между ДПТ, ТФП и МВТ статистически значимых отличий в отношении снижения тяжести симптомов ПРЛ обнаружено не было, при этом отмечались

небольшие размеры межгрупповых эффектов²¹⁶. В отношении суицидального поведения различий в эффективности между специализированными психотерапевтическими методами обнаружено не было²¹⁶.

Что касается отдельных видов психотерапии, большинство исследований посвящено ДПТ¹⁷. У ДПТ в сравнении с TAU наблюдалось достижение среднего клинически значимого эффекта в отношении тяжести симптомов ПРЛ (SMD = -0,60, 95% ДИ: -1,05 – -0,14, N=3, N=149, $I^2=42\%$). В отношении самоповреждений и психосоциального функционирования величина этого эффекта была небольшой и клинически не значимой (SMD=-0,28, 95% ДИ: -0,48 – -0,07, N=7, N=376, $I^2=0\%$ и SMD=-0,36, 95% ДИ: -0,69 – -0,03, N=6, N=225, $I^2=31\%$ соответственно)¹⁷. В этих исследованиях продолжительность ДПТ составляла от 2,5 до 12 месяцев¹⁷. Недавнее РКИ показало, что ДПТ продолжительностью 6 месяцев не уступает 12-месячному курсу ДПТ в отношении самоповреждающего поведения (первичный результат), а также по общей психопатологии и навыкам совладания – через 24 месяца последующего наблюдения²¹⁸. Не было обнаружено различий в показателях отсева между методами лечения. Таким образом, применение более короткой формы ДПТ может способствовать улучшению доступа к лечению.

В настоящее время существует десять РКИ по психодинамической терапии ПРЛ (пять для МВТ^{25,219–222}, три для ТФП^{200,223,224} и четыре для другого метода, такого как динамическая деконструктивная терапия (dynamic deconstructive psychotherapy)^{201,225–227}). В данных РКИ сравнивали психодинамическую терапию с TAU или другими методами лечения. Ее продолжительность составляла 5–24 месяца, за исключением одного исследования, в котором ее продолжительность составляла 3 года²²⁴. Метаанализ, сравнивающий психодинамическую терапию с TAU, обнаружил средний эффект в пользу первого в отношении основных симптомов ПРЛ ($g = -0,65$, 95% ДИ: -0,99 – -0,32, N=4, N=213, $I^2=15,4\%$), исходов, связанных с самоубийством ($g = -0,67$, 95% ДИ: -1,13 – -0,20, N=5, N=354, $I^2=40,1\%$) и психосоциальным функционированием ($g = -0,57$, 95% ДИ: -1,04 – -0,10, N=5, N=392, $I^2=60,1\%$), с низкой или умеренной гетерогенностью²²⁸. Величина эффекта была клинически значимой, за исключением функционирования. В данном метаанализе не было обнаружено существенных различий в эффективности между психодинамической терапией и другими методами психотерапии, включая ДПТ и СТ ($g=0,05$, 95% ДИ: -0,52–0,62, N=4, N=394, $I^2=64\%$). Исключение одного исследования²²⁴ привело к снижению гетерогенности ($g=-0,08$, 95% ДИ: -0,55–0,39, N=3, N=308, $I^2=19\%$).

Из-за ограниченного числа РКИ в настоящее время еще нет метаанализов с акцентом на межгрупповые эффекты при СТ²²⁹. Последний метаанализ психотерапии ПРЛ включал только три РКИ по СТ²¹⁶. Как отмечалось выше, в отношении снижения выраженности симптомов ПРЛ СТ пре-

восходит ДПТ и КБТ, но не МВТ или ТФП²¹⁶. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за ограниченного числа РКИ, на которых они базировались. Что касается отдельных исследований, то в ходе большого РКИ (N=495) было обнаружено, что комбинация индивидуальной и групповой СТ превосходит как ТАУ (d=1,14, 95% ДИ: 0,57–1,71, p<0,001), так и только групповую СТ (d=0,84, 95% ДИ: 0,09–1,59, p=0,03) в снижении тяжести симптомов ПРЛ, с большим размером эффекта²³⁰. Преимущественно групповая СТ не превосходила ТАУ (d=0,30, 95% ДИ: -0,29–0,89, p=0,32)²³⁰. Оба метода лечения практиковались в течение двух лет, при этом в когорте комбинированной групповой и индивидуальной СТ было проведено 124 сессии, а в когорте только групповой СТ – 122–135 сеансов. В другом РКИ было обнаружено, что СТ превосходит ТФП²²⁴. Эти результаты, однако, подверглись критике из-за сомнения в том, была ли ТФП реализована должным образом^{231,232}. В пилотном исследовании краткий курс СТ (20 сеансов) не превосходил ТАУ²³³.

Исследования психотерапии ПРЛ имеют ряд ограничений. Число исследований по-прежнему относительно невелико, а качество доказательств среднее¹⁷. Во многих исследованиях риск систематической ошибки был высоким^{17,205}, что, возможно, стало причиной завышения оценки эффективности²⁰⁵. Также высок процент отсева²³⁴, и он значительно различается между исследованиями²³⁵. Кроме того, при последующих наблюдениях эффекты лечения оказались нестабильными^{17,205}. Из-за публикационного смещения, влияющего на исходы, результаты неоднородны^{17,205}. Более того, показатели отсутствия ответа на терапию значительно различаются между исследованиями и изучаемыми методами, что также может частично быть обусловлено различиями в определении терапевтического ответа²³. Отсутствие ответа на психотерапию как единственный метод терапии отмечалось, в среднем, у 48,8% пациентов²³, при этом ответ на терапию определялся как либо полное исчезновение симптомов, являющихся диагностическими критериями ПРЛ, либо их уменьшение более чем на 50% или 25%²³. Средний уровень отсутствия ответа на терапию был сопоставим для ДПТ (47%), СТ (42%) и психодинамической терапии (42%)²³. Для ТАУ этот показатель составил 64%²³. Таким образом, доля пациентов, не отвечающих на психотерапию, остается значительной, что требует дальнейшего совершенствования психотерапевтических методов.

Имеется некоторое количество данных об эффективности психотерапии ПРЛ в условиях реальной клинической практики. Например, в более десяти натуралистических исследованиях была показана ассоциация МВТ с клинически значимым уменьшением выраженности симптомов ПРЛ, общих психиатрических симптомов, суицидальных тенденций и самоповреждений²³⁶. По данным натуралистического исследования ТФП, применение данного метода привело к ремиссии у 58% пациентов, а также к тяжести симптомов ПРЛ и улучшению функционирования (N=19)²³⁷. В другом исследовании было показано, что сочетание ТФП с модулями ДПТ в условиях стационара привело к значительным улучшениям в отношении диффузии идентичности и других симптомов ПРЛ (N=32)²³⁸. В другом натуралистическом исследовании продемонстрировано, что как ДПТ (N=25), так и динамическая деконструктивная психотерапия (N=27) привели к значительному уменьшению симптомов ПРЛ, депрессии и дезадаптации спустя 12 месяцев лечения²³⁹. В нерандомизированной группе ТАУ (N=16) подобные результаты не отмечались. Кроме того, различия в результатах МВТ и ДПТ спустя 12 месяцев терапии в натуралистическом исследовании обнаружено не было²⁴⁰.

Применение психотерапии у подростков

Недавний Кокрейновский обзор пришел к выводу, что пациентам-подросткам с ПРЛ психотерапия приносит пользу, но в меньшей степени, чем взрослым пациентам¹⁷. Такие специфические методы лечения, как ДПТ, ТФП и МВТ, были специально адаптированы для подростков. Стоит отметить, что в исследованиях часто включают молодых пациен-

тов с субклинической выраженностью симптомов ПРЛ. Кроме того, по своему дизайну данные исследования являются натуралистическими или гибридными, с рандомизированным распределением участников в натуралистических условиях. При этом показатели отсева в данных исследованиях часто довольно высокие.

Тем не менее, существуют достаточно надежные исследования психотерапевтических вмешательств для подростков с ПРЛ. В ходе квази-экспериментального исследования было проведено сравнение ДПТ (N=29) с ТАУ (N=82) у подростков, находящихся под амбулаторным наблюдением психиатра по поводу суицидального поведения, которые также соответствовали критериям DSM-IV для ПРЛ²⁴¹. В группе ДПТ было выявлено значительно меньшее число госпитализаций в психиатрический стационар, однако никаких различий в количестве попыток самоубийства обнаружено не было. В норвежском рандомизированном контрольном исследовании с участием 77 подростков с повторяющимися эпизодами самоповреждения в анамнезе эффективность ДПТ (N=39) сравнивалась со стандартной расширенной терапией (enhanced usual care, EUC) (N=38)²⁴². Участники должны были соответствовать как минимум двум критериям DSM-IV для ПРЛ, а также иметь эпизоды самоповреждения в анамнезе или хотя бы один критерий ПРЛ по DSM-IV в сочетании с как минимум двумя субклинически выраженными симптомами. Было обнаружено, что ДПТ превосходит по эффективности EUC. В течение последующего наблюдения сроком 52 недели в группе ДПТ сохранялась сниженная частота самоповреждений, но не других параметров (в т.ч. симптомов ПРЛ)²⁴³.

Недавний метаанализ ДПТ, включивший пять РКИ и три контролируемых клинических исследования, продемонстрировал средний размер эффекта по сравнению с контрольными группами (g = -0,44, 95% ДИ: -0,81 – -0,07, N=7, I²=80%) в снижении количества эпизодов самоповреждения и небольшой размер эффекта (g = -0,31, 95% ДИ: от -0,52 – -0,09, N=6, I²=44%) в снижении интенсивности суицидальных мыслей²⁴⁴.

Лечение подростковой идентичности (The adolescent identity treatment; AIT)²⁴⁵ объединяет элементы поведенческих подходов с ТФП. В одном натуралистическом исследовании на выборке из 60 подростков с диагнозом ПРЛ или субклиническими симптомами ПРЛ сравнивалась эффективность ДПТ и AIT²⁴⁶. Было показано, что оба метода значительно уменьшили выраженность симптомов ПРЛ, депрессии, улучшили психосоциальное и личностное функционирование. В целом AIT оказалась не хуже ДПТ и даже была более эффективной в отношении уменьшения симптомов ПРЛ.

В одной из работ ТФП оценивалась в условиях натуралистического дневного стационара²⁴⁷. Было включено 120 подростков с расстройствами личности (в основном ПРЛ), которые проходили либо ТФП, либо ТАУ. В отличие от группы ТАУ, у пациентов, получавших ТФП, наблюдалось значительное снижение количества эпизодов самоповреждений.

Также проводилось сравнение МВТ с ТАУ у 80 подростков с самоповреждающим поведением и депрессией, из которых 73% соответствовали критериям ПРЛ. МВТ оказалась эффективнее ТАУ в отношении снижения количества эпизодов самоповреждения и редукции депрессивной симптоматики²⁴⁸. При этом сниженная выраженность симптомов ПРЛ сохранялась и после окончания курса МВТ.

Эффективность метода психоаналитической интерактивной психотерапии (Psychoanalytic-interactive Method; PIM) была исследована в условиях круглосуточного стационара²⁴⁹. Выборку данного РКИ составили 66 подростков с первичным диагнозом смешанного расстройства поведения и эмоций (F92 по МКБ-10), сравнение проводилось со смешанной контрольной группой (лист ожидания и ТАУ). В качестве индикатора симптомов ПРЛ использовались критерии диагноза по МКБ-10 F92. В выборку вошли пациенты с выраженной степенью нарушений и высокими показателями коморбидности. У пациентов в основной группе наблюдался значимо более высокий уровень ремиссии (ОШ=26,41, p<0,001), достоверное снижение выраженности поведенческих проблем и укрепление сильных сторон.

Эффект терапии отмечался и спустя 6 месяцев наблюдения. В последующей работе был проведен анализ терапевтического эффекта у 28 подростков, соответствующих диагностическим критериям ПРЛ DSM-IV, которые начали стационарное лечение²⁵⁰. В конце лечения 39,3% этих пациентов больше не соответствовали диагностическим критериям и, следовательно, были классифицированы как находящиеся в состоянии ремиссии.

Однако, согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу психотерапевтических подходов у подростков с ПРЛ или чертами ПРЛ²⁵¹, лишь в некоторых исследованиях продемонстрирована большая эффективность исследованных методик по сравнению с контролем. Однако РКИ, включенные в анализ, имели достаточно высокие показатели смещения и низкое качество. Таким образом, авторы констатировали, что сделать однозначные выводы об эффективности психотерапии у подростков с ПРЛ пока затруднительно и что необходимы дальнейшие высококачественные исследования на более масштабных выборках.

ПРОТИВОРЕЧИЯ

Проблемы диагностики

Первый дискуссионный вопрос заключается в том, следует ли рассматривать ПРЛ как отдельное расстройство («отмечалась заметная нехватка научных свидетельств о том, что это единый синдром»^{19, с.394}). Фактически было обнаружено, что критерии ПРЛ обладают высокой факторной нагрузкой только по общему фактору неспецифических симптомов расстройств личности, тогда как другие расстройства личности показали нагрузки как по общему, так и по частным факторам специфических симптомов или в основном только по частным факторам⁶².

Более того, концепция ПРЛ подвергалась критике за недостаточную стабильность симптомов в лонгитюдных исследованиях типичных симптомов ПРЛ. При этом некоторые симптомы более стабильны, чем другие²⁵²⁻²⁵⁴. Тем не менее, процент пациентов с ПРЛ, сохраняющих свой диагноз спустя два года наблюдения (44%), существенно не отличается от такового у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (40%), шизотипическим (39%) и избегающим (50%) расстройствами личности²⁵². Кроме того, уменьшение с течением времени выраженности симптомов, представляющих из себя диагностические критерии, существенно не различается между расстройствами личности²⁵².

Некоторые авторы утверждают, что высокая степень совпадения общего фактора патологии личности и внутреннего опыта само и межличностной дисфункции позволяют предположить, что критерии ПРЛ отражают скорее общие нарушения функционирования личности, чем отдельное расстройство личности^{60,62}. Эта точка зрения согласуется с концепцией пограничной организации личности Kernberg^{3,255} и совместима с дименсиональной моделью расстройств личности DSM-5 и МКБ-11^{35,60}.

Еще одним важным вопросом является количество критериев, которые должны быть соблюдены для постановки диагноза ПРЛ. Пациенты с сильным чувством пустоты, крайне нестабильными межличностными отношениями, серьезным нарушением идентичности и самоповреждениями, например, могут не соответствовать диагностическим критериям из-за отсутствия пятого критерия, несмотря на серьезные нарушения функционирования. Более того, при наличии пяти из девяти критериев, необходимых для постановки диагноза, существует 256 возможных вариантов соответствия критериям ПРЛ³⁹ по DSM-5, что указывает на значительную гетерогенность среди пациентов этой когорты. Эта неоднородность представляет собой проблему для исследований этиологии и лечения ПРЛ³⁸.

Другим дискуссионным моментом является приемлемость дименсионального или категориального подходов. Клинические особенности, типичные для ПРЛ, хорошо представлены в системе МКБ-11 с ее двухэтапным подходом, при котором сначала ставится основной диагноз расстройства личности (легкое, среднее, тяжелое), основан-

ный – среди прочего – на личностном и межличностном функционировании, и, затем, спецификация через выраженность дименсий, в первую очередь негативную аффективность (например, эмоциональную лабильность, тревожность), расторможенность (например, безрассудное поведение, импульсивность) и диссоциальность (например, враждебность, агрессия)^{21,35}. С другой стороны, приверженцы категориальной модели подчеркивают, что выделение ПРЛ в качестве самостоятельной диагностической единицы крайне полезно в клинической практике. Кроме того, данная категория является одной из наиболее исследованных, особенно в отношении развития и тестирования психотерапевтических вмешательств²⁵⁴. Более того, утверждается, что изучение некоторых из наиболее важных концепций, связанных с нашим пониманием психических расстройств и психопатологии – таких как ментализация и ее нейробиология, травма и динамика взаимоотношений, – стимулировалось именно исследованиями ПРЛ²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Окончательному решению о включении спецификатора «пограничный паттерн» в МКБ-11 предшествовали интенсивные дискуссии и споры¹⁹. Это решение было воспринято как политический и практический компромисс, чтобы улучшить признание новой системы^{19,21}. Учитывая, что существует множество продолжающихся финансируемых исследований ПРЛ и что на его исследованиях и лечении было построено несколько научных карьер, отмена этого заболевания как отдельной диагностической единицы, вероятно, имела бы слишком большие последствия. Кроме того, новая система, включающая оба варианта, вероятно, приведет к появлению интересных вариантов исследований (например, изучение более легких форм расстройства личности в сочетании с типичными пограничными областями или сравнение старой и новой моделей)²¹.

Проблемы терапии

Результаты некоторых метаанализов свидетельствуют о довольно ограниченных различиях в эффективности между специализированными и неспециализированными методами лечения ПРЛ, особенно при долгосрочном наблюдении и с учетом публикационного смещения²⁰⁵. Это привело некоторых авторов и составителей клинических руководств к выводу, что неспециализированные методы терапии могут быть столь же эффективными, как и специализированные¹⁹⁹. Разумеется, неспециализированные методы терапии сопряжены с меньшими экономическими издержками, что потенциально расширяет доступ пациентов с ПРЛ к эффективной психотерапевтической помощи. Тем не менее, как уже отмечалось выше, результаты нескольких метаанализов, наоборот, продемонстрировали клинически значимые различия в эффективности специализированных и неспециализированных методов терапии ПРЛ^{17,216}. Более того, неспециализированные методы, оцениваемое в клинических исследованиях, обычно проводятся под контролем клиницистов, практикующих специализированные подходы, и, таким образом, часто не могут называться действительно «неспециализированными» методами лечения.

Из-за проблем с самоорганизацией и доверием к окружающим, пациенты с ПРЛ могут особенно хорошо отвечать на терапию, характеризующуюся согласованностью, последовательностью и непрерывностью²⁴. Это предположение также подтверждается исследованиями, показавшими, что эффективность специализированного лечения ПРЛ значительно снижается, когда оно проводится в неоптимальных условиях²⁵⁹. Кроме того, некоторые исследования показывают, что специализированное лечение может быть более эффективным по сравнению с неспециализированным в отношении более сложных пациентов^{260,261}. Наконец, эффективность «неспециализированных» методов лечения, оцененных в РКИ, с течением времени значительно возрастает, что позволяет предположить, что они все чаще включают в себя эффективные принципы «специализированных» методов лечения или, по крайней мере, перестали включать ятрогенные практики, такие как несфокусированные исследовательские и поддерживающие вмешательства²⁴.

Хотя для подтверждения данных предположений требуется больше исследований эффективности (в т.ч. экономической) специализированных и неспециализированных методов и их внедрения в клиническую практику, хорошая новость заключается в том, что наблюдается растущая конвергенция среди различных подходов к лечению с точки зрения эффективной практики у пациентов с ПРЛ.

ВЫВОДЫ

ПРЛ – распространенное психическое расстройство, связанное со значительными функциональными нарушениями, необходимостью интенсивного лечения и значительным социальным бременем. Структура ПРЛ представляется более цельной и однородной, чем принято считать²⁶². Однако до сих пор остается спорным вопрос, в рамках какого подхода лучше представлено данное расстройство: категориального или дименсионального¹⁹. Требуются дальнейшие исследования с целью прояснения данного вопроса. Это также касается выявления факторов риска, нейробиологической основы и роли социального познания и нейрокогнитивных функций при данном расстройстве.

Фармакотерапия ПРЛ в настоящее время рекомендуется только при отчетливых тяжелых, сопутствующих психических расстройствах и для краткосрочного лечения при кризисных ситуациях. Психотерапия же доказала свою эффективность¹⁷ и рекомендована в качестве первой линии для лиц с ПРЛ²². Что касается различных психотерапевтических методов, то в настоящее время нет надежных доказательств того, что какой-либо из методов превосходит другие^{17,216}. Некоторые различия в эффективности были обнаружены в недавно опубликованных исследованиях²¹⁶. Ограничение подобных исследований заключается в том, что число случаев отсутствия ответа на терапию и рецидивов относительно велико²³. Таким образом, психотерапевтические подходы нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

Рекомендуется, чтобы будущие исследования психотерапии при ПРЛ были сосредоточены на пациентах, подверженных риску отсутствия терапевтического ответа, на улучшении долгосрочных прогнозов, а также на снижении выраженности аутоагрессивного поведения и суицидальных тенденций²⁶³. Принимая во внимание высокий процент пациентов, прерывающих лечение²³⁴, им также следует уделить особое внимание. Изучая выбывших пациентов, исследователи могут узнать, какие аспекты лечения воспринимаются пациентами как бесполезные или даже вредные и каким образом можно улучшить лечение. Таким образом, пациенты, прекратившие лечение, могут предоставить важную информацию²⁶⁴.

Еще одним ограничением было сомнительное качество исследований психотерапии^{17,216}. Требуются дальнейшие высококачественные исследования в отношении как взрослых, так и подростков. Принимая во внимание переход от категориальных концепций к дименсиональным²⁰, исследования в области психотерапии ПРЛ (и расстройств личности в целом) должны принимать во внимание дименсиональные исходы (например, Шкала уровня личностного функционирования²⁷), а также личностные качества. Требуются исследования терапевтических подходов при расстройствах личности, определенных в дименсиональном подходе²⁶⁵.

Кроме того, необходимы высококачественные сравнительные исследования основных психотерапевтических подходов с достаточной статистической мощностью, адекватным проведением терапии и учетом публикационного смещения и предвзятости исследователей. Такие исследования могут быть также посвящены предполагаемым механизмам положительных изменений. Для проведения прямых сравнений необходимо, чтобы сторонники каждого подхода были представлены на равной основе (согласительное сотрудничество)²⁶⁶. Финансирующим организациям предлагается поддержать эти сравнительные испытания, поскольку для выявления небольших, но клинически значимых различий могут потребоваться большие выборки, что влечет за собой значительные затраты на

исследование. Поскольку различия в эффективности между основными психотерапевтическими подходами, по-видимому, не являются существенными на общегрупповом уровне^{17,216}, определение того, что и для кого работает, представляется многообещающей стратегией. В этом отношении может быть полезен метаанализ данных отдельных участников²¹⁶.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны J.R. Keefe за предоставление данных по ПРЛ из метаанализа Barber et al.

Перевод: Куликова Валерия Сергеевна, г. Москва

Редактура: Радионов Дмитрий Сергеевич, г. Санкт-Петербург

Библиография

1. Stern A. Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Q.* 1938;7:467-89.
2. Knight RP. Borderline states. *Bull Menninger Clin* 1953;17:1-12.
3. Kernberg OF. Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc* 1967;15:641-85.
4. Gunderson JG. Borderline personality disorder: ontogeny of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 2009;166:530-9.
5. Grinker R, Webble B, Drye R. The borderline syndrome. A behavioral study of ego-functions. New York: Basic Books, 1968.
6. Spitzer RL, Endicott J, Gibbon M. Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia. The development of criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:17-24
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
8. Gunderson JG, Kolb JE. Discriminating features of borderline patients. *Am J Psychiatry* 1978;135:792-6.
9. Gunderson JG, Singer MT. Defining borderline patients: an overview. *Am J Psychiatry* 1975;132:1-10.
10. Kolb JE, Gunderson JG. Diagnosing borderline patients with a semi-structured interview. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:37-41.
11. Kernberg OF, Goldstein E, Carr AC, et al. Diagnosing borderline personality. A pilot study using multiple diagnostic methods. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:225-31.
12. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004;364:453-61.
13. Leichsenring F, Leibling E, Kruse J, et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2011;377:74-84.
14. Bohus M, Stoffers-Winterling J, Sharp C, et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2021;398:1528-40.
15. Stoffers JM, Lieb K. Pharmacotherapy for borderline personality disorder – current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:534.
16. Stoffers-Winterling JM, Storebo OJ, Pereira Ribeiro J, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11:CD012956.
17. Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM, Vollm BA, et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012955.
18. Leichsenring F, Heim N, Leweke F, et al. Borderline personality disorder: a review. *JAMA* 2023;329:670-9.
19. Tyrer P, Mulder R, Kim YR, et al. The development of the ICD-11 classification of personality disorders: an amalgam of science, pragmatism, and politics. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:481-502.
20. Bach B, Kerber A, Aluja A, et al. International assessment of DSM-5 and ICD-11 personality disorder traits: toward a common nosology in DSM-5.1. *Psychopathology* 2020;53:179-88.
21. Mulder RT, Horwood LJ, Tyrer P. The borderline pattern descriptor in the International Classification of Diseases, 11th revision: a redundant addition to classification. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:1095-100.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Borderline personality disorder: recognition and management – Clinical guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
23. Woodbridge J, Townsend M, Reis S, et al. Non-response to psychotherapy for borderline personality disorder: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:771-87.

24. Fonagy P, Luyten P, Bateman A. Treating borderline personality disorder with psychotherapy: where do we go from here? *JAMA Psychiatry* 2017;74:316-7.
25. Laurensen E, Luyten P, Kikkert M, et al. Day hospital mentalization-based treatment v. specialist treatment as usual in patients with borderline personality disorder: randomized controlled trial. *Psychol Med* 2018;48:2522-9.
26. Gunderson JG. The emergence of a generalist model to meet public health needs for patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173:452-8.
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
28. Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, et al. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry* 2002;51:936-50.
29. Singer MT, Larson DG. Borderline personality and the Rorschach test. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:693-8.
30. Leichsenring F. Discriminating borderline from neurotic patients. A study with the Holtzman Inkblot Technique. *Psychopathology* 1990;23:21-6.
31. Leichsenring F. Primary process thinking, primitive defensive operations and object relationships in borderline and neurotic patients. *Psychopathology* 1991;24:39-44.
32. Ackerman SJ, Clemence AJ, Weatherill R, et al. Use of the TAT in the assessment of DSM-IV cluster B personality disorders. *J Pers Assess* 1999;73:422-48.
33. Kernberg OF. Object relations theory and clinical psychoanalysis. New York: Aronson, 1976.
34. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization. <https://icd.who.int/en>.
35. Bach B, First MB. Application of the ICD-11 classification of personality disorders. *BMC Psychiatry* 2018;18:351.
36. Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory and NEO Five-Factor Inventory (Professional Manual). Odessa: Psychological Assessment Resources, 1992.
37. Lynam DR, Widiger TA. Using the five-factor model to represent the DSM-IV personality disorders: an expert consensus approach. *J Abnorm Psychol* 2001;110:401-12.
38. Trull TJ, Hepp J. Borderline personality disorder: contemporary approaches to conceptualization and etiology. In: Krueger R.F., Blaney P.H. (eds). *Oxford textbook of psychopathology*. Oxford: Oxford University Press, 2023:650-77.
39. Cavelli M, Lerch S, Ghinea D, et al. Heterogeneity of borderline personality disorder symptoms in help-seeking adolescents. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2021;8:9.
40. Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, et al. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry* 2002;159:284-90.
41. Oldham JM. Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry* 2006;163:20-6.
42. Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL, et al. Subtypes of borderline personality disorder patients: a cluster-analytic approach. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2017;4:16.
43. Chanen A, Sharp C, Hoffman P, et al. Prevention and early intervention for borderline personality disorder: a novel public health priority. *World Psychiatry* 2017;16:215-6.
44. Chanen AM, Jackson HJ, McCutcheon LK, et al. Early intervention for adolescents with borderline personality disorder using cognitive analytic therapy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:477-84.
45. Miller AL, Muehlenkamp JJ, Jacobson CM. Fact or fiction: diagnosing borderline personality disorder in adolescents. *Clin Psychol Rev* 2008;28:969-81.
46. Johnson JG, Cohen P, Kasen S, et al. Cumulative prevalence of personality disorders between adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:410-3.
47. Ha C, Balderas JC, Zanarini MC, et al. Psychiatric comorbidity in hospitalized adolescents with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e457-64.
48. Levy KN, Becker DF, Grilo CM, et al. Concurrent and predictive validity of the personality disorder diagnosis in adolescent inpatients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1522-8.
49. Winsper C. Borderline personality disorder: course and outcomes across the lifespan. *Curr Opin Psychol* 2021;37:94-7.
50. Beatson J, Broadbear JH, Sivakumaran H, et al. Missed diagnosis: the emerging crisis of borderline personality disorder in older people. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1139-45.
51. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69:533-45.
52. Tomko RL, Trull TJ, Wood PK, et al. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord* 2014;28:734-50.
53. Shah R, Zanarini MC. Comorbidity of borderline personality disorder: current status and future directions. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:583-93.
54. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, et al. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18029.
55. Zimmerman M, Morgan TA. Problematic boundaries in the diagnosis of bipolar disorder: the interface with borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:422.
56. Bernardi S, Faraone SV, Cortese S, et al. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 2012;42:875-87.
57. Pagura J, Stein MB, Bolton JM, et al. Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res* 2010;44:1190-8.
58. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B, et al. Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
59. 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;22:484-6.
60. Sharp C, Wall K. DSM-5 level of personality functioning: refocusing personality disorder on what it means to be human. *Annu Rev Clin Psychol* 2021;17:313-37.
61. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
62. Sharp C, Wright AG, Fowler JC, et al. The structure of personality pathology: both general ('g') and specific ('s') factors? *J Abnorm Psychol* 2015;124:387-98.
63. Gluschkoff K, Jokela M, Rosenstrom T. General psychopathology factor and borderline personality disorder: evidence for substantial overlap from two nationally representative surveys of U.S. adults. *Personal Disord* 2021;12:86-92.
64. Luyten P, Campbell C, Fonagy P. Borderline personality disorder, complex trauma, and problems with self and identity: a social-communicative approach. *J Pers* 2020;88:88-105.
65. First MB, Williams JBW, Benjamin LS, et al. User's guide for the SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder). Arlington: American Psychiatric Association, 2016.
66. First MB, Skodol AE, Bender DS, et al. User's guide for the Structured Clinical Interview for the DSM-5 Alternative Model for Personality Disorders (SCID-5-AMPD). Arlington: American Psychiatric Association, 2018.
67. Zanarini MC, Frankenburg FR, Sickel AE, et al. The Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders (DIPD-IV). Belmont: McLean Hospital, 1996.
68. Zanarini MC. Zanarini Rating Scale For Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-4.
69. Clarkin JF, Caligor E, Stern B, et al. Structured Interview of Personality Organization: STIPO-R. New York: Weill Medical College of Cornell University, Personality Disorders Institute, 2016.
70. Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *J Pers Assess* 1999;73:45-63.
71. Bohus M. Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL). *Psychopathology* 2007;40:126-32.
72. Morey LC. Development and initial evaluation of a self-report form of the DSM-5 Level of Personality Functioning Scale. *Psychol Assess* 2017;29:1302-8.

73. Zanarini MC. A screening measure for BPD: the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD). *J Pers Disord* 2003;17:568-73.
74. Morey LC. Personality Assessment Inventory professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1991.
75. Hyler SE. Personality Diagnostic Questionnaire – 4. New York: New York State Psychiatric Institute, 1994.
76. Zanarini MC, Weingeroff JL, Frankenburg FR, et al. Development of the self-report version of the Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder. *Personal Ment Health* 2015;9:243-9.
77. Livesley JW, Jackson DN. Dimensional Assessment of Personality Pathology – Basic Questionnaire. London: SIGMA Assessment System, 2009.
78. Krueger RF, Derringer J, Markon KE, et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2011;42:1879-90.
79. Holtzman WH, Thorpe JS, Swartz JD, et al. Inkblot perception and personality. Austin: University of Texas Press, 1961.
80. Exner J. Rorschach: a comprehensive system. Basic foundations and principles of interpretation. New York: Wiley, 2002.
81. Murray HA. Thematic Apperception Test manual. Cambridge: Harvard University Press, 1943.
82. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, et al. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2010;167:663-7.
83. Zanarini MC, Horz S, Frankenburg FR, et al. The 10-year course of PTSD in borderline patients and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:349-56.
84. Alvarez-Tomas I, Ruiz J, Guilera G, et al. Long-term clinical and functional course of borderline personality disorder: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Psychiatry* 2019;56:75-83.
85. Zanarini MC, Temes CM, Frankenburg FR, et al. Description and prediction of time-to-attainment of excellent recovery for borderline patients followed prospectively for 20 years. *Psychiatry Res* 2018;262:40-5.
86. Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, et al. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:276-83.
87. Hastrup LH, Kongerslev MT, Simonsen E. Low vocational outcome among people diagnosed with borderline personality disorder during first admission to mental health services in Denmark: a nationwide 9-year registerbased study. *J Pers Disord* 2019;33:326-40.
88. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, et al. Psychosocial functioning of borderline patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for six years. *J Pers Disord* 2005;19:19-29.
89. Skodol AE, Pagano ME, Bender DS, et al. Stability of functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder over two years. *Psychol Med* 2005;35:443-51.
90. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, et al. The 10-year course of psycho-social functioning among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:103-9.
91. Skodol AE. Personality pathology and population health. *Lancet Psychiatry* 2016;3:595-6.
92. Warner MB, Morey LC, Finch JF, et al. The longitudinal relationship of personality traits and disorders. *J Abnorm Psychol* 2004;113:217-27.
93. Hopwood CJ, Newman DA, Donnellan MB, et al. The stability of personality traits in individuals with borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:806-15.
94. Zanarini M. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2007;164:929-35.
95. Eaton NR, Greene AL. Personality disorders: community prevalence and sociodemographic correlates. *Curr Opin Psychol* 2018;21:28-32.
96. Ellison WD, Rosenstein LK, Morgan TA, et al. Community and clinical epidemiology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:561-73.
97. Zimmerman M, Becker L. The hidden borderline patient: patients with borderline personality disorder who do not engage in recurrent suicidal or self-injurious behavior. *Psychol Med* 2023;53:5177-84.
98. Sansone RA, Sansone LA. Gender patterns in borderline personality disorder. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:16-20.
99. Temes CM, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM, et al. Deaths by suicide and other causes among patients with borderline personality disorder and personality-disordered comparison subjects over 24 years of prospective follow-up. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18m12436.
100. Black DW, Blum N, Pfohl B, et al. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *J Pers Disord* 2004;18:226-39.
101. Schneider F, Erhart M, Hewer W, et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill. *Deutsches Arzteblatt Int* 2019;116:405-11.
102. Tate AE, Sahlin H, Liu S, et al. Borderline personality disorder: associations with psychiatric disorders, somatic illnesses, trauma, and adverse behaviors. *Mol Psychiatry* 2022;27:2514-21.
103. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2013.
104. Cloninger CR. Person-centered health promotion in chronic disease. *Int J Pers Cent Med* 2013;3:5-12.
105. Wagner T, Roepke S, Marschall P, et al. Costs of illness of borderline personality disorder from a societal perspective. *Z Klin Psychol Psychother* 2013;42:242-55.
106. Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K, et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2008;38:1617-25.
107. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Etiological features of borderline personality related characteristics in a birth cohort of 12-year-old children. *Dev Psychopathol* 2012;24:251-65.
108. Skoglund C, Tiger A, Ruck C, et al. Familial risk and heritability of diagnosed borderline personality disorder: a register study of the Swedish population. *Mol Psychiatry* 2021;26:999-1008.
109. Witt SH, Streit F, Jungkunz M, et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1155.
110. Gescher DM, Kahl KG, Millimeter T, et al. Epigenetics in personality disorders: today's insights. *Front Psychiatry* 2018;9:579.
111. Stepp SD, Lazarus SA, Byrd AL. A systematic review of risk factors prospectively associated with borderline personality disorder: taking stock and moving forward. *Personal Disord* 2016;7:316-23.
112. Porter C, Palmier-Claus J, Branitsky A, et al. Childhood adversity and borderline personality disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:6-20.
113. Fonagy P, Luyten P. A multilevel perspective on the development of borderline personality disorder. In: Cicchetti D (ed). *Developmental psychopathology*, Vol. 3. New York: Wiley, 2016:726-92.
114. Vanwoerden S, Leavitt J, Gallagher MW, et al. Dating violence victimization and borderline personality pathology: temporal associations from late adolescence to early adulthood. *Personal Disord* 2019;10:132-42.
115. Fonagy P, Campbell C, Constantinou M, et al. Culture and psychopathology: an attempt at reconsidering the role of social learning. *Dev Psychopathol* 2022;34:1205-20.
116. Wertz J, Caspi A, Ambler A, et al. Borderline symptoms at age 12 signal risk for poor outcomes during the transition to adulthood: findings from a genetically sensitive longitudinal cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1165-77.e2.
117. Senberg A, Schmucker M, Oster A, et al. Parental personality disorder and child maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Neglect* 2023;140:106-48.
118. Lyons-Ruth K, Brumariu LE. Emerging child competencies and personality pathology: toward a developmental cascade model of BPD. *Curr Opin Psychol* 2021;37:32-8.
119. O'Donoghue B, Michel C, Thompson KN, et al. Neighbourhood characteristics and the treated incidence rate of borderline personality pathology among young people. *Aust N Z J Psychiatry* 2023;57:1263-70.
120. Cavicchioli M, Maffei C. Rejection sensitivity in borderline personality disorder and the cognitive-affective personality system: a meta-analytic review. *Personal Disord* 2020;11:1-12.
121. Lis S, Schaedler A, Liebke L, et al. Borderline personality disorder features and sensitivity to injustice. *J Pers Disord* 2018;32:192-206.

122. Thomas N, Gurvich C, Hudaib A-R, et al. Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in borderline personality disorder compared to no-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology* 2019;102:149-57.
123. Drews E, Fertuck EA, Koenig J, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;96:316-34.
124. Thomas N, Gurvich C, Kulkarni J. Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:2601-12.
125. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am J Psychiatry* 2015;172:840-51.
126. Ferreira AC, Osório FL. Peripheral oxytocin concentrations in psychiatric disorders – A systematic review and meta-analysis: further evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022;117:110561.
127. Peled-Avron L, Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Exogenous effects of oxytocin in five psychiatric disorders: a systematic review, meta-analysis and a personalized approach through the lens of the social salience hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;114:70-95.
128. Brendel GR, Stern E, Silbersweig DA. Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: functional neuroimaging approaches. *Dev Psychopathol* 2005;17:1197-206.
129. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365-76.
130. Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural correlates of disturbed emotion processing in borderline personality disorder: a multimodal meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2016;79:97-106.
131. Schulze L, Schulze A, Renneberg B, et al. Neural correlates of affective disturbances: a comparative meta-analysis of negative affect processing in borderline personality disorder, major depressive disorder, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:220-32.
132. Degasperis G, Cristea IA, Di Rosa E, et al. Parsing variability in borderline personality disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Transl Psychiatry* 2021;11:314.
133. Koenigsberg HW. The neural correlates of anomalous habituation to negative emotional pictures in borderline and avoidant personality disorder patients. *Am J Psychiatry* 2014;171:82-90.
134. Bilek E, Itz ML, Stöbel G, et al. Deficient amygdala habituation to threatening stimuli in borderline personality disorder relates to adverse childhood experiences. *Biol Psychiatry* 2019;86:930-8.
135. Kamphausen S. Medial prefrontal dysfunction and prolonged amygdala response during instructed fear processing in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:307-18.
136. Hazlett EA, Zhang J, New AS, et al. Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72:448-56.
137. Denny BT, Fan J, Fels S, et al. Sensitization of the neural salience network to repeated emotional stimuli following initial habituation in patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:657-64.
138. Krause-Utz A, Keibel-Mauchnik J, Ebner-Priemer U, et al. Classical conditioning in borderline personality disorder: an fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:291-305.
139. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res* 2012;201:245-52.
140. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, et al. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord* 2009;23:333-45.
141. Lou J, Sun Y, Cui Z, et al. Common and distinct patterns of gray matter alterations in borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder: a dual meta-analysis. *Neurosci Lett* 2021;741:135376.
142. Taschereau-Dumouchel V, Kawato M, Lau H. Multivoxel pattern analysis reveals dissociations between subjective fear and its physiological correlates. *Mol Psychiatry* 2020;25:2342-54.
143. Lindquist KA, Satpute AB, Wager TD, et al. The brain basis of positive and negative affect: evidence from a meta-analysis of the human neuroimaging literature. *Cereb Cortex* 2016;26:1910-22.
144. Visser RM, Bathelt J, Scholte HS, et al. Robust BOLD responses to faces but not to conditioned threat: challenging the amygdala's reputation in human fear and extinction learning. *J Neurosci* 2021;41:10278-92.
145. Fullana MA, Albajes-Eizagirre A, Soriano-Mas C, et al. Fear extinction in the human brain: a meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;88:16-25.
146. Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, et al. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry* 2016;21:500-8.
147. Sicorello M, Schmahl C. Emotion dysregulation in borderline personality disorder: a fronto-limbic imbalance? *Curr Opin Psychol* 2021;37:114-20.
148. van Zutphen L, Siep N, Jacob GA, et al. Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;51:64-76.
149. De la Peña-Arteaga V, Berruga-Sánchez M, Steward T, et al. An fMRI study of cognitive reappraisal in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Eur Psychiatry* 2021;64:e56.
150. Amad A, Radua J. Resting-state meta-analysis in borderline personality disorder: is the fronto-limbic hypothesis still valid? *J Affect Disord* 2017;212:7-9.
151. Visintin E, De Panfilis C, Amore M, et al. Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: a functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies. *J Affect Disord* 2016;204:262-9.
152. Amad A, Radua J, Vaiva G, et al. Similarities between borderline personality disorder and post traumatic stress disorder: evidence from resting-state meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:52-9.
153. Sprooten E, Rasgon A, Goodman M, et al. Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1846-64.
154. Hein TC, Monk CS. Research review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment – a quantitative meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:222-30.
155. Heany SJ, Groenewold NA, Uhlmann A, et al. The neural correlates of Childhood Trauma Questionnaire scores in adults: a meta-analysis and review of functional magnetic resonance imaging studies. *Dev Psychopathol* 2018;30:1475-85.
156. Dannlowski U. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012;71:286-93.
157. Lang S, Kotchoubey B, Frick C, et al. Cognitive reappraisal in trauma-exposed women with borderline personality disorder. *Neuroimage* 2012;59:1727-34.
158. Van Schie C, Chiu C, Rombouts S, et al. Stuck in a negative me: fMRI study on the role of disturbed self-views in social feedback processing in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2020;50:625-35.
159. Hanegraaf L, van Baal S, Hohwy J, et al. A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in borderline personality and substance use disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:572-92.
160. Kaiser D, Jacob GA, Domes G, et al. Attentional bias for emotional stimuli in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Psychopathology* 2016;49:383-96.
161. Foxhall M, Hamilton-Giachritsis C, Button K. The link between rejection sensitivity and borderline personality disorder: a systematic review and metaanalysis. *Br J Clin Psychol* 2019;58:289-326.
162. Gao S, Assink M, Cipriani A, et al. Associations between rejection sensitivity and mental health outcomes: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2017;57:59-74.
163. Smith M, South S. Romantic attachment style and borderline personality pathology: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101781.
164. Luyten P, Campbell C, Fonagy P. Rethinking the relationship between attachment and personality disorder. *Curr Opin Psychol* 2021;37:109-13.
165. Khoury JE, Zona K, Bertha E, et al. Disorganized attachment interactions among young adults with borderline personality disorder, other diagnoses, and no diagnosis. *J Pers Disord* 2019;34:764-84.
166. Choi-Kain LW, Gunderson JG. Mentalization: ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1127-35.
167. Richman MJ, Unoka Z. Mental state decoding impairment in major depression and borderline personality disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;207:483-9.

168. Johnson BN, Kivity Y, Rosenstein LK, et al. The association between mentalizing and psychopathology: a meta-analysis of the Reading the Mind in the Eyes Task across psychiatric disorders. *Clin Psychol Sci Pract* 2022;29:423-39.
169. Bora E. A meta-analysis of theory of mind and 'mentalization' in borderline personality disorder: a true neuro-social-cognitive or meta-social-cognitive impairment? *Psychol Med* 2021;51:2541-51.
170. Derks YPMJ, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. A meta-analysis on the association between emotional awareness and borderline personality pathology. *J Pers Disord* 2017;31:362-84.
171. McLaren V, Gallagher M, Hopwood CJ, et al. Hypermentalizing and borderline personality disorder: a meta-analytic review. *Am J Psychother* 2022;75:21-31.
172. Luyten P, Campbell C, Allison E, et al. The mentalizing approach to psychopathology: state of the art and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2020;16:297-325.
173. Daros AR, Williams GE. A meta-analysis and systematic review of emotion regulation strategies in borderline personality disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27:217-32.
174. Cavicchioli M, Maffei C. Rumination as a widespread emotion-based cognitive vulnerability in borderline personality disorder: a meta-analytic review. *J Clin Psychol* 2022;78:989-1008.
175. Richman Czégel MJ, Unoka Z, Dudas RB, et al. Rumination in borderline personality disorder: a meta-analytic review. *J Pers Disord* 2022;36:399-412.
176. Buchman-Wildbaum T, Unoka Z, Dudas R, et al. Shame in borderline personality disorder: meta-analysis. *J Pers Disord* 2021;35(Suppl. A):149-61.
177. Winter D, Bohus M, Lis S. Understanding negative self-evaluations in borderline personality disorder – a review of self-related cognitions, emotions, and motives. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:17.
178. Lazarus SA, Cheavens JS, Festa F, et al. Interpersonal functioning in borderline personality disorder: a systematic review of behavioral and laboratory-based assessments. *Clin Psychol Rev* 2014;34:193-205.
179. Fertuck EA, Fischer S, Beeney J. Social cognition and borderline personality disorder: splitting and trust impairment findings. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:613-32.
180. De Meulemeester C, Lowyck B, Luyten P. The role of impairments in self-other distinction in borderline personality disorder: a narrative review of recent evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:242-54.
181. Löffler A, Foell J, Bekrater-Bodmann R. Interoception and its interaction with self, other, and emotion processing: implications for the understanding of psychosocial deficits in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:28.
182. Unoka ZJ, Richman M. Neuropsychological deficits in BPD patients and the moderator effects of co-occurring mental disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016;44:1-12.
183. Paret C, Jennen-Steinmetz C, Schmahl C. Disadvantageous decision-making in borderline personality disorder: partial support from a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:301-9.
184. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005;137:191-202.
185. National Institute for Health and Care Excellence. Personality disorders: borderline and antisocial – Quality standard. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
186. Giernalczyk T, Petersen GK. Krisen-Interventionen bei Borderline Persönlichkeitsstörungen. *Psychotherapie* 2007;12:288-96.
187. Yeomans FE, Clarkin JF, Kernberg OF. Transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder: a clinical guide. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015.
188. Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment for personality disorders. A practical guide. Oxford: Oxford University Press, 2016.
189. Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. Theory and method. *Bull Menninger Clin* 1987;51:261-76.
190. Bridler R, Häberle A, Müller ST, et al. Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: a comparison with other psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:763-72.
191. Riffer F, Farkas M, Streibl L, et al. Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019;23:178-88.
192. Paton C, Crawford MJ, Bhatti SF, et al. The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e512-8.
193. Zanarini MC, Frankenburg FR, Bradford Reich D, et al. Rates of psychotropic medication use reported by borderline patients and axis II comparison subjects over 16 years of prospective follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:63-7.
194. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S, et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2021;35:1053-67.
195. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2004.
196. Trull TJ, Freeman LK, Vebares TJ, et al. Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2018;5:15.
197. Carpenter RW, Wood PK, Trull TJ. Comorbidity of borderline personality disorder and lifetime substance use disorders in a nationally representative sample. *J Pers Disord* 2016;30:336-50.
198. Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet* 2015;385:735-43.
199. Hutschbaert J, Willemsen E, Bachrach N, et al. Improving access to and effectiveness of mental health care for personality disorders: the Guideline-Informed Treatment for Personality Disorders (GIT-PD) initiative in the Netherlands. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2020;7:16.
200. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, et al. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007;164:922-8.
201. McMain SF, Links PS, Gnam WH, et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1365-74.
202. Bateman AW, Krawitz R. Borderline personality disorder. An evidence-based guide for generalist mental health professionals. Oxford: Oxford University Press, 2013.
203. Stiles C, Batchelor R, Gumley A, et al. Experiences of stigma and discrimination in borderline personality disorder: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *J Pers Disord* 2023;37:177-94.
204. Klein P, Fairweather AK, Lawn S. Structural stigma and its impact on healthcare for borderline personality disorder: a scoping review. *Int J Ment Health Syst* 2022;16:48.
205. Cristea IA, Gentili C, Cotet CD, et al. Efficacy of psychotherapies for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:319-28.
206. Grenyer BFS, Bailey RC, Lewis KL, et al. A randomized controlled trial of group psychoeducation for carers of persons with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2019;33:214-28.
207. May JM, Richardi TM, Barth KS. Dialectical behavior therapy as treatment for borderline personality disorder. *Ment Health Clin* 2016;6:62-7.
208. Shearin EN, Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: treatment goals, strategies, and empirical support. In: Paris J (ed). *Borderline personality disorder: etiology and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1993:285-318.
209. Bateman A, Fonagy P, Campbell C, et al. *Cambridge guide to mentalization-based treatment (MBT)*. Cambridge: Cambridge University Press, 2023.
210. Smits ML, Feenstra DJ, Eeren HV, et al. Day hospital versus intensive outpatient mentalisation-based treatment for borderline personality disorder: multicentre randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2020;216:79-84.
211. Caligor E, Kernberg O, Clarkin JF, et al. *Psychodynamic therapy for personality disorder pathology: treating self and interpersonal functioning*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2018.
212. Young J. *Cognitive therapy for personality disorders: a schema-focused approach*. Sarasota: Professional Resource Press, 1994.
213. Kellogg SH, Young JE. Schema therapy for borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 2006;62:445-58.
214. Winnicott DW. Psychiatric disorder in terms of infantile maturational processes. In: Winnicott DW (ed). *The maturational processes and the facilitate cation of Diseases, 11th Revision (ICD-11)*. Personal Disord 2023;14:355-9.

215. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. Schema therapy: a practitioner's guide. New York: Guilford, 2003.
216. Setkowski K, Palantza C, van Balleegooijen W et al. Which psychotherapy is most effective and acceptable in the treatment of adults with a (sub)clinical borderline personality disorder? A systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:3261-80.
217. 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.
218. McMair SF, Chapman AL, Kuo JR et al. The effectiveness of 6 versus 12 months of dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: a noninferiority randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2022;91:382-97.
219. Bateman A, Fonagy P. The effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
220. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1355-64.
221. Jorgensen CR, Freund C, Boye R et al. Outcome of mentalization based and supportive psychotherapy in patients with borderline personality disorder: a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:305-17.
222. Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL et al. Day hospital versus intensive outpatient mentalization-based treatment: 3-year follow up of patients treated for borderline personality disorder in a multicentre randomized clinical trial. *Psychol Med* 2022;52:485-95.
223. Doering S, Horz S, Rentrop M et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;196:389-95.
224. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:649-58.
225. Gregory RJ, Chlebowski S, Kang D et al. A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for cooccurring borderline personality disorder and alcohol use disorder. *Psychotherapy* 2008;45:28-41.
226. Reneses B, Galián M, Serrano R et al. Una nueva psicoterapia breve para trastornos límite de la personalidad. Resultados preliminares de un ensayo controlado y aleatorizado. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41:139-48.
227. Amianto F, Ferrero A, Pierò A et al. Supervised team management, with or without structured psychotherapy, in heavy users of a mental health service with borderline personality disorder: a two year follow up preliminary randomized study. *BMC Psychiatry* 2011;11:181.
228. Barber JP, Muran JC, McCarthy KS et al. Research on psychodynamic therapies. In: Barkham M, Castonguay LG, Lutz W (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021:387-419.
229. Rameckers SA, Verhoef REJ, Grasman R et al. Effectiveness of psychological treatments for borderline personality disorder and predictors of treatment outcomes: a multivariate multilevel meta-analysis of data from all design types. *J Clin Med* 2021;10:5622.
230. Arntz A, Jacob GA, Lee CW et al. Effectiveness of predominantly group schema therapy and combined individual and group schema therapy for borderline personality disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2022;79:287-99.
231. Yeomans F. Questions concerning the randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 610-1.
232. Giesen-Bloo J, Arntz A. Questions concerning the randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy – Reply. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:610-1.
233. Hilden HM, Rosenstrom T, Karila I et al. Effectiveness of brief schema group therapy for borderline personality disorder symptoms: a randomized pilot study. *Nord J Psychiatry* 2021;75:176-85.
234. Iliakis EA, Ilagan GS, Choi-Kain LW. Dropout rates from psychotherapy trials for borderline personality disorder: a meta-analysis. *Personal Disord* 2021; 12:193-206.
235. Arntz A, Mensink K, Cox WR et al. Dropout from psychological treatment for borderline personality disorder: a multilevel survival meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:668-86.
236. Volkert J, Hauschild S, Taubner S. Mentalization based treatment for personality disorders: efficacy, effectiveness, and new developments. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:25.
237. Cuevas P, Camacho J, Mejía R et al. Cambios en la psicopatología del trastorno límite de la personalidad, en los pacientes tratados con psicoterapia psicodinámica. *Salud Ment* 2000;23:1-11.
238. Sollberger D, Gremaud-Heitz D, Riemenschneider A et al. Change in identity diffusion and psychopathology in a specialized inpatient treatment for borderline personality disorder. *Clin Psychol Psychother* 2015;22:559-69.
239. Gregory RJ, Sachdeva S. Naturalistic outcomes of evidence based therapies for borderline personality disorder at a medical university clinic. *Am J Psychother* 2016;70:167-84.
240. Barnicot K, Crawford M. Dialectical behaviour therapy v. mentalization-based therapy for borderline personality disorder. *Psychol Med* 2019;49: 2060 8.
241. Rathus JH, Miller AL. Dialectical behavior therapy adapted for suicidal adolescents. *Suicide Life Threat Behav* 2002;32:146-57.
242. Mehlum L, Tørmoen AJ, Ramberg M et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with repeated suicidal and self-harming behavior: a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1082-91.
243. Mehlum L, Ramberg M, Tørmoen AJ et al. Dialectical behavior therapy compared with enhanced usual care for adolescents with repeated suicidal and self harming behavior: outcomes over a one year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:295-300.
244. Kothgassner OD, Goreis A, Robinson K et al. Efficacy of dialectical behavior therapy for adolescent self-harm and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021;51:1057-67.
245. Foelsch PA, Schlueter-Mueller S, Odom A et al. Adolescent identity treatment – An integrative approach for personality pathology. Berlin: Springer, 2014.
246. Schmeck K, Weise S, Schlüter-Müller S et al. Effectiveness of adolescent identity treatment (AIT) versus DBT for the treatment of adolescent borderline personality disorder. *Personal Disord* 2023;14:148-60.
247. Jahn C, Wieacker E, Bender S et al. Reduktion selbstverletzenden Verhaltens bei Jugendlichen mit Borderline-Persönlichkeitsorganisation mittels der übertragungsfokussierten Psychotherapie. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2021;70:728-47.
248. Rossouw TI, Fonagy P. Mentalization based treatment for self-harm in adolescents: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1304-13.e3.
249. Salzer S, Cropp C, Jaeger U et al. Psychodynamic therapy for adolescents suffering from comorbid disorders of conduct and emotions in an inpatient setting: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2013;12:1-10.
250. Salzer S, Cropp C, Streeck Fischer A. Early intervention for borderline personality disorder: psychodynamic therapy in adolescents. *Z Psychosom Med Psychother* 2014;60:368-82.
251. Jorgensen MS, Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM et al. Psychological therapies for adolescents with borderline personality disorder (BPD) or BPD features – A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16:e0245331.
252. Grilo CM, Sanislow CA, Gunderson JG et al. Two year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:767-75.
253. Grilo CM, McGlashan TH, Skodol AE. Course and outcome. In: Oldham JM, Skodol AE, Bender DST (eds). *The American textbook of personality disorders*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2014:165-86.
254. Mitmangruber H. The “new” borderline personality disorder: dimensional classification in DSM-5 and ICD-11. *Psychotherapie Forum* 2020;24:89-99.
255. Kernberg OF. *Severe personality disorders: psychotherapeutic strategies*. New Haven: Yale University Press, 1984.
256. Fonagy P, Bateman A. The development of borderline personality disorder – A mentalizing model. *J Pers Disord* 2008;22:4-21.

257. Luyten P, Fonagy P. The neurobiology of mentalizing. *Personal Disord* 2015; 6:366-79.
258. Clarkin JF, Lenzenweger MF, Yeomans F et al. An object relations model of borderline pathology. *J Pers Disord* 2007;21:474-99.
259. Bales DL, Timman R, Luyten P et al. Implementation of evidence based treatments for borderline personality disorder: the impact of organizational changes on treatment outcome of mentalization – based treatment. *Personal Ment Health* 2017;11:266-77.
260. Bateman A, Fonagy P. Impact of clinical severity on outcomes of mentalisation-based treatment for borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:221-7.
261. Smits ML, Luyten P, Feenstra DJ et al. Trauma and outcomes of mentalization based therapy for individuals with borderline personality disorder. *Am J Psychother* 2022;75:12-20.
262. Gutierrez F, Aluja A, Ruiz Rodriguez J et al. Borderline, where are you? A psychometric approach to the personality domains in the International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). *Personal Disord* 2023;14:355-9.
263. Chen SY, Cheng Y, Zhao WW, et al. Effects of dialectical behaviour therapy on reducing self-harming behaviours and negative emotions in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2021;28:1128-39.
264. Leichsenring F, Sarrar L, Steinert C. Drop-outs in psychotherapy: a change of perspective. *World Psychiatry* 2019;18:32-3.
265. Krueger RF. Incremental integration of nosological innovations is improving psychiatric diagnosis and treatment. *World Psychiatry* 2022;21:416-7.
266. Mellers B, Hertwig R, Kahneman D. Do frequency representations eliminate conjunction effects? An exercise in adversarial collaboration. *Psychol Sci* 2001;12:269-75.

DOI:10.1002/wps.21156

Функциональная магнитно-резонансная томография при шизофрении: современные данные, прогресс методологии, ограничения и будущие перспективы

Aristotle N. Voineskos^{1,2}, Colin Hawco^{1,2}, Nicholas H. Neufeld^{1,2}, Jessica A. Turner³, Stephanie H. Ameis^{1,2,4}, Alan Anticevic^{5,6}, Robert W. Buchanan⁷, Kristin Cadenhead⁸, Paola Dazzan⁹, Erin W. Dickie^{1,2}, Julia Gallucci^{1,10}, Adrienne C. Lahti¹¹, Anil K. Malhotra¹²⁻¹⁵, Dost Ongür¹⁶, Todd Lencz¹²⁻¹⁵, Deepak K. Sarpal¹⁷, Lindsay D. Oliver¹

¹Campbell Family Mental Health Research Institute and Brain Health Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychiatry, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Psychiatry and Behavioral Health, Wexner Medical Center, Ohio State University, Columbus, OH, USA; ⁴Cundill Centre for Child and Youth Depression and McCain Centre for Child, Youth and Family Mental Health, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ⁵Interdepartmental Neuroscience Program, Yale University, New Haven, CT, USA; ⁶Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA; ⁷Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ⁸Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; ⁹Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹⁰Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹¹Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; ¹²Institute for Behavioral Science, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ¹³Department of Psychiatry, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; ¹⁴Department of Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; ¹⁵Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital Division of Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ¹⁶McLean Hospital/Harvard Medical School, Belmont, MA, USA; ¹⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Функциональная нейровизуализация, будучи чрезвычайно перспективным направлением исследований, предоставила фундаментальные представления о нейробиологии шизофрении. В то же время она сталкивается с определенными трудностями и подвергается критике, в основном из-за ограниченности ее клинического применения. В данной статье представлен комплексный обзор и критическое резюме литературы по функциональной нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), при шизофрении. Мы начинаем с обзора исследований биомаркеров фМРТ при шизофрении и фазы клинически высокого риска через историческую призму, переходя от региональной активации мозга по принципу «случай – контроль» к глобальной коннективности, современным аналитическим подходам и новейшим алгоритмам машинного обучения для идентификации прогностических нейровизуализационных признаков. Далее анализируются полученные с помощью фМРТ сведения о негативных симптомах, а также о нейрокогнитивных и социально-когнитивных нарушениях. Нейрофункциональные маркеры перечисленных симптомов и нарушений могут представлять собой перспективные мишени в лечении шизофрении. Далее мы резюмируем исследования фМРТ, которые связаны с терапией антипсихотическими препаратами, психотерапией и психосоциальными интервенциями, а также нейростимуляцией, включая ответ на лечение и резистентность, терапевтические механизмы и направленность лечения. Мы также изучаем полезность фМРТ и подходов, основанных на анализе данных, для раскрытия гетерогенности шизофрении, выходя за рамки сравнения «случай – контроль», а также методологические соображения и прогресс исследований в данной области, в том числе создание консорциумов и использование высокоточной фМРТ. В заключение обсуждаются ограничения и дальнейшие направления исследований в этой области. Согласно нашему комплексному обзору, для того чтобы фМРТ была клинически полезна в оказании помощи пациентам с шизофренией, исследования должны быть направлены на потенциально действенные клинические решения, которые являются рутинными в лечении шизофрении, например, какой антипсихотик следует назначить или есть ли вероятность того, что у данного пациента будут стойкие функциональные нарушения. Для определения потенциальной клинической пользы фМРТ необходимо учитывать финансовые факторы и доступность. Будущие оценки целесообразности использования фМРТ в прогностических исследованиях и при изучении терапевтического ответа могут также включать экономический анализ.

Ключевые слова: Шизофрения, функциональная магнитно-резонансная томография, биомаркеры, негативные симптомы, функциональные результаты, когнитивные функции, терапевтический ответ, терапевтические механизмы, прецизионная медицина, клиническая полезность

Voineskos A, Hawco C, Neufeld N et al. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: current evidence, methodological advances, limitations and future directions. *World Psychiatry* 2024;23:26–51. doi:10.1002/wps.21159

Хотя функциональная нейровизуализация при шизофрении была описана в литературе несколько позже, чем структурная нейровизуализация, потенциал этой методики был столь же велик, как и проблемы, сопряженные с ней. К счастью для данной области и для лиц, страдающих шизофренией, «кривая зрелости» этой методики находится на этапе подъема, а ряд новых разработок позволяет ускорить процесс изучения функций головного мозга при данной патологии на уровне группы, подгруппы и конкретного человека.

Эта статья посвящена всестороннему обзору функциональной нейровизуализации во время различных фаз шизофрении. Основное внимание уделяется функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), как в состоянии покоя, так и при выполнении задач, нежели другим видам функциональной нейровизуализации – например, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитоэнцефалографии (МЭГ) и методу меченых артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL). Мы представляем критический обзор литературы по фМРТ при шизофрении, включая диагностические маркеры, ней-

ронные корреляты негативных симптомов и когнитивных нарушений, а также маркеры резистентности к лечению и терапевтического ответа. Также рассматривается полезность фМРТ для понимания терапевтических механизмов, прецизионного лечения и выявления гетерогенности пациентов. В заключение обсуждаются методологические соображения, достижения, ограничения и дальнейшие перспективы исследований в этой области.

Нейровизуализационные исследования шизофрении начались с приходом компьютерной томографии (КТ), а следом и магнитно-резонансной томографии, которые продемонстрировали структурные различия в головном мозге испытуемых с данной патологией, рассматриваемых как группа, в сравнении со здоровыми контрольными группами¹. Позднее были проведены функциональные нейровизуализационные исследования с использованием ПЭТ, а затем фМРТ, в которых были выявлены различия в функционировании головного мозга людей с шизофренией, также рассматриваемых как группа²⁻⁵. Постепенно внимание исследователей переместилось с региональной активации мозга на более широкую активацию и коннективность. Не-

смотря на массу сведений о различиях в активации мозга и коннективности между выборками испытуемых с шизофренией и здоровых людей, результаты исследований неоднозначны⁶. Диагностические маркеры на основе фМРТ по-прежнему недостаточно изучены, но результаты недавних работ, использующих технологии машинного обучения для диагностического прогнозирования или ориентированных на выявление измеримых, трансдиагностических биомаркеров мозга, весьма перспективны^{7,8}.

Говоря о различных стадиях шизофрении – клинически высокого риска (КВР), первый эпизод и хроническое течение, – следует отметить, что в последнее время все большее внимание уделяется первому эпизоду и фазе КВР. Исследования пациентов с хроническим течением заболевания начались в конце 1980-х и 1990-х годов, а спустя некоторое время стали изучать пациентов с первым эпизодом, а еще через несколько лет – лиц с КВР^{9,10}. Как оказалось, аналогичные сети мозга задействованы во всех этих группах; однако достоверность данных при меньшем количестве вмешивающихся факторов зачастую выше у лиц с более ранней стадией заболевания, в то время как размер выборки и статистическая мощность обычно выше в исследованиях пациентов с более поздней стадией заболевания. В последние годы совместные многоцентровые исследования сыграли ключевую роль в совершенствовании нашего понимания различных стадий заболевания¹¹. Увеличение объема выборки, достигнутое путем «объединения» данных – например, в рамках консорциума Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis (ENIGMA)^{12,13}, – помогло повысить статистическую мощность и обеспечить точность результатов, полученных ранее на небольших выборках.

Принимая во внимание их прочную взаимосвязь с функциональными результатами, нейронные корреляты негативных симптомов и когнитивных нарушений являются важными областями исследования при шизофрении^{14,15}. Потенциальные нейронные маркеры негативных симптомов были выявлены в ходе фМРТ-исследований ранней и хронической шизофрении, но полученные результаты свидетельствуют о возможных различиях между симптомами, а несоответствия в концептуальных основах, лежащих в основе оценки негативных симптомов, могут препятствовать прогрессу^{15,16}. Касательно когнитивных нарушений, фМРТ, основанная на задачах, позволила оценить работу мозга в режиме реального времени, при выполнении пациентами когнитивных задач в томографе. В ранних исследованиях, описывающих небольшие группы пациентов, были получены надежные паттерны повышенной или пониженной активации нейронов; однако недавние исследования показали, что среди пациентов может наблюдаться гетерогенность относительно того, какие нейронные цепи или сети задействованы во время выполнения задач^{17,18}, аналогично тому, как это происходит среди лиц без психических расстройств^{19,20}. Для выполнения одних и тех же когнитивных задач разными людьми могут использоваться различные нейростратегии²¹⁻²³. Более того, паттерны активации нейронов во время когнитивной обработки могут быть связаны с когнитивными показателями, а не с диагнозом²⁴.

Гетерогенность шизофрении – критически важное клиническое соображение, на котором акцентируется внимание в данном обзоре, где признается, что нет двух абсолютно одинаковых пациентов. На протяжении большей части истории нейровизуализационных исследований шизофрения рассматривалась как единый конструкт с использованием категориальных, групповых подходов, несмотря на значительную вариабельность выраженности позитивных и негативных симптомов, нейрокогнитивных и социально-когнитивных показателей, ответа на терапию, особенностей функционирования и многих других аспектов заболевания^{25,26}. Необходимо разработать дименсиональные подходы для сравнения случаев и контрольных групп, а также для трансдиагностического анализа взаимосвязи между мозгом и поведением^{27,28}. В последнее время применение многомерных и мультимодальных подходов к интеграции данных, а также моделей машинного обучения на больших выборках, собранных консорциумами, для идентификации биомаркеров, базирующихся на особенностях строения и

функции головного мозга, свидетельствующих о диагнозе, симптомах, функциональных результатах, эффективности лечения и других аспектах, показало, как клиническая гетерогенность может быть связана с биологической гетерогенностью, и вселило надежду на потенциальную клиническую полезность фМРТ⁸.

Возможного успеха в установлении связи между активацией нейронов и поведенческими конструктами возможно достичь путем определения подтипов или биотипов заболевания, которые могут иметь различные траектории развития и прогнозы²⁹. Если их удастся распознать во время первого эпизода, они могут стать основой для принятия решений о лечении, особенно о дорогостоящих и ресурсоемких вмешательствах³⁰. фМРТ-маркеры могут быть особенно информативны в отношении резистентности и ответа на терапию, понимания терапевтических механизмов и направления прецизионного лечения.

Не исключено, что наибольшие шансы на успешное клиническое применение фМРТ связаны с направлением фармакологического и нейростимулирующего лечения. Что касается ответа на лечение, то воспроизведенные данные о показателях в состоянии покоя, выявляющие нейронные корреляты отсутствия ответа на обычные антипсихотики, могут ускорить применение клозапина³¹, который для некоторых является жизненно важным препаратом, вместо того чтобы подвигать пациентов многочисленным неэффективным пробам антипсихотиков. Вдобавок понимание терапевтических механизмов с использованием пре/постдизайна в клинических испытаниях позволяет информировать клиницистов о потенциальной пользе и вреде конкретных методов лечения, а также дает возможность для усовершенствования терапевтических разработок. Наконец, понимание индивидуальных различий может быть полезным для терапевтического таргетинга, например, для персонализированного использования методов нейростимуляции, основанных на индивидуальном профиле функциональной коннективности^{32,33}.

В этой статье также обсуждаются методологические соображения и достижения, охватывающие разработки в области дизайна исследований, сбора данных, предварительной обработки и выбора аналитических методов. Примечательно, что благодаря существенному развитию аппаратного обеспечения сканеров стало возможным получать данные с более высоким разрешением за более короткие промежутки времени, улучшилась коррекция движений, а также была достигнута согласованность между площадками для поддержки мультицентровых исследований на основе консорциумов, что позволило получить более воспроизводимые результаты^{34,35}. В сочетании с подходами прецизионной медицины, которые сейчас применяются в фМРТ, такими как глубокое фенотипирование с помощью более длительного сканирования фМРТ в состоянии покоя, могут более точно представить индивидуальные вариации мозговой активности и достоверные характеристики функциональных связей для поддержки индивидуализированного определения биомаркеров и выбора методов лечения с применением нейростимуляции^{36,37}.

Доступность и развитие воспроизводимых программных средств для нейровизуализации, чему способствуют совместное использование программного кода и инициативы в сфере открытой науки, также позволили сделать анализ фМРТ более стандартизированным для разных лабораторий^{38,39}. Предварительная обработка данных и аналитические решения существенно влияют на результаты и заключения нейровизуализации⁴⁰, что подчеркивает важность таких разработок для воспроизводимости результатов. Прогресс в сетевой теории и использование многомерных анализов также позволили интерпретировать функции мозга как набор сетей и дали представление о коллинеарности между областями головного мозга и поведенческими задачами, облегчая проблему множественного сравнения⁴¹⁻⁴³. Более того, инструменты для перехода от объемного к поверхностному анализу более четко соответствуют нашим знаниям об анатомии головного мозга и позволяют оценивать индивидуальные профили топографии и взаимосвязей головного мозга^{44,45}.

Несмотря на то что фМРТ позволяет получить ценные сведения о патофизиологии шизофрении, в этой области существует множество ограничений. Технические ограничения и физиологические сложности фМРТ, источники шума и артефактов, множество вариантов анализа, малые размеры выборки, гетерогенность заболевания и смещение выборки, связанное с тяжестью заболевания или сопутствующими заболеваниями, – все это приводит к проблемам воспроизводимости и обобщаемости⁴⁶. Немаловажным фактором является соотношение стоимости фМРТ и клинической пользы, а также доступность технологии для людей, живущих в отдаленных районах. Область также сталкивается с проблемами, связанными с концептуальными рамками, лежащими в основе большинства исследований фМРТ на сегодняшний день, например, с переходом от категориального к размерному и индивидуализированному подходу^{47,48}.

Несмотря на перечисленные сложности, развитие данной области продвинулось значительно вперед по сравнению с тем, что было еще десять лет назад. Недавние опубликованные работы вновь выдвинули на передний план вопросы воспроизводимости и обобщаемости фМРТ⁴⁹. Тем не менее, крупные достижения в области методологии и стандартизации, в том числе в рамках проекта Human Connectome Project, мультицентровые коллаборации, которые значительно увеличивают объем выборки, что позволяет лучше справляться с ошибками первого и второго типа, воспроизводимые методики, а также прогресс в области подходов, основанных на данных и точности, положили начало новой эре фМРТ-исследований шизофрении^{13,34,38,50}. Широкое использование фМРТ в клинических испытаниях также стало важным событием, открывающим множество потенциальных перспектив в плане выработки подходов к лечению. Относительно новое понимание ценности персонализации выборок для получения более надежных результатов на индивидуальном уровне также может изменить наше представление о том, как мы используем эту технологию⁵¹.

В этой статье всесторонне рассматриваются результаты, полученные в каждой из этих областей, имеющих отношение к фМРТ при шизофрении, критически анализируются как значимые достижения, так и ограничения. Тем самым подводятся итог тому, каким образом развивалась технология фМРТ при шизофрении, на каком этапе она находится в настоящее время и каков ее потенциал в будущем.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Сравнение активации отдельных областей и головного мозга в целом: «случай – контроль»

Использованию фМРТ для изучения аномалий головного мозга при шизофрении предшествовало около двух десятилетий работы с методами функциональной нейровизуализации, такими как ингаляция ксенона и ПЭТ. Эти исследования заложили основу для методов и научных тем, которые были перенесены в фМРТ-исследования. Аналогичным образом идеи из области когнитивной нейронауки, которые пересекались с ингаляцией ксенона/ПЭТ и ЭЭГ, стали предвестниками появления фМРТ. Контекстуализация появления фМРТ-исследований шизофрении в середине 1990-х годов требует обсуждения открытий и методологических проблем, присутствующих другим методам нейровизуализации.

В одном из первых исследований функциональной визуализации у больных шизофренией Ingvar и Franzén использовали ингаляцию ксенона-133, чтобы зафиксировать снижение кровотока в лобных отделах мозга⁵². В конце 1970-х и начале 1980-х годов эту идею развивали в исследованиях мозгового кровотока и метаболизма глюкозы в состоянии покоя, с использованием когнитивных парадигм, таких как Висконсинский тест сортировки карточек, для изучения динамики мозгового кровотока при выполнении когнитивных задач^{2,3,53}. Эти первоначальные исследования привели к концептуализации шизофрении как заболевания, характеризующегося регионально-специфической гипоактивацией лобных отделов, в первую очередь дорсолатеральной пре-

фронтальной коры (ДЛПФК) во время выполнения задач, а также передней поясной коры во время контроля внимания⁵⁴.

В то время как эти исследования были направлены на установление патофизиологических маркеров шизофрении, другие проводили подтипизацию заболевания на основании результатов, включающих активацию зоны Брока и подкорковых структур во время галлюцинаций, а также более высокую степень активации височной доли в контексте наличия дезорганизации и формального нарушения мышления⁵⁵⁻⁵⁸. Хотя эти ранние исследования не предназначались для определения диагностических маркеров, они заложили научную основу для демаркации шизофрении с помощью нейровизуализации.

Совершенствование методов обработки изображений и аналитических подходов, таких как статистическое параметрическое картирование, позволило стандартизировать проверку гипотез о регионально-специфической нейродисфункции⁵⁹. Эти достижения в дальнейшем послужили тому, что фМРТ стала продолжением исследований с ингаляцией ксенона/ПЭТ, с отсутствием радиационного облучения. Ранние фМРТ-исследования характеризовали диагностические различия у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми контрольными группами по целому ряду когнитивных состояний. Это включало дальнейшее подкрепление дефицита функционирования ДЛПФК в процессе рабочей памяти, характерного для шизофрении, на основе более ранних наблюдений «гипофронтального» кровотока^{4,5}. В соответствующих фМРТ-исследованиях исполнительного функционирования сообщалось о снижении активации передней поясной коры во время отслеживания внимания⁶⁰. Дополнительные результаты, полученные в других когнитивных областях и клинических ситуациях, включали снижение активации верхней височной извилины при обработке слуховых сигналов⁶¹, повышение активации височной доли при галлюцинациях⁶², аномальную активацию лимбической системы при оценке эмоций на лице⁶³ и аномальную сенсомоторную активацию при следящих движениях глаз⁶⁴.

Результаты фМРТ-исследований шизофрении, проведенных по принципу «случай – контроль», расширили наше представление о сетевых нарушениях в работе головного мозга, характерных для этого синдрома. Помимо регионально-специфической дисфункции структур, таких как ДЛПФК в процессе исполнительный обработки информации, метаанализы продемонстрировали масштабную дисфункциональную активацию в сети областей, включающих подкорковые структуры, зоны когнитивного контроля и фронто-париетальную сеть^{65,66}. Аналогичным образом, фМРТ и ПЭТ-исследования эпизодической памяти продемонстрировали аномальную активацию ДЛПФК и гиппокампа во время воспроизведения, что указывает на нарушение коактивации фронто-гиппокампальной системы, выходящее за рамки регионально-специфического дефицита^{67,68}.

Тем временем одновременно стали появляться данные, позволяющие выделить синхронные функциональные сети, которые характеризуют внутреннюю функциональную архитектуру головного мозга, не зависящую от активации на основе решения задач, начиная с идентификации сети пассивного режима работы мозга (default mode network, DMN)⁶⁹⁻⁷¹. Исследования функциональной связи при шизофрении продемонстрировали аномальную взаимосвязь между ДЛПФК и гиппокампом в рамках психоза и рабочей памяти⁷²⁻⁷⁴, а также аномальную внутреннюю таламокортикальную связь в состоянии покоя^{75,76}. Новые основанные на обработке данных методы анализа фМРТ, рассматриваемые более подробно ниже, также позволили выявить масштабные аномалии сети при шизофрении, включая DMN⁷⁷. Эти результаты подтвердили существовавшую десятилетиями гипотезу о «дисконнективности» шизофрении⁷⁸. Хотя эта первая волна нейровизуализации с помощью ПЭТ и фМРТ не дала прямой количественной оценки диагностической специфичности, она установила ключевые патофизиологические маркеры шизофрении, которые в дальнейшем были использованы более продвинутыми аналитическими методами.

Сравнение модульной и глобальной коннективности: «случай – контроль»

Демонстрация распространенной коактивации во всем мозге и определение ряда воспроизводимых сетей мозга в состоянии покоя привели к переходу от исследований локальной активации отдельных областей мозга при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых людей к исследованиям функциональной коннективности, изучающим взаимодействие различных областей мозга и формирование нейронных сетей. С этим переходом возросла популярность фМРТ в состоянии покоя, которая наилучшим образом подходит для изучения внутренней коннективности.

Первоначально в исследованиях функциональной связности использовались ненаправленные подходы, на основе выбора зоны интереса (seed-based), в которых изучалась корреляция активности между выбранными областями с течением времени. Многие из них были сосредоточены на DMN, поскольку было обнаружено, что регионы, охватывающие эту сеть, задействованы в самореферентном мышлении и ментализации. Сообщалось как о гипо-^{79,80}, так и о гиперконнективности^{81,82} в DMN у испытуемых с шизофренией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц⁸³. За этими исследованиями последовали воксельные подходы, основанные на выборе зоны интереса в целом мозге, для более широкого изучения активности.

Анализ коннективности в состоянии покоя, основанный на выборе зоны интереса, продемонстрировал широко распространенные нарушения связей при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых, но результаты оказались неоднозначными в отношении локализации зон интереса и направленности (т.е. гипо или гиперконнективности)⁶. Более ранние данные свидетельствуют о том, что шизофрения ассоциирована с гипоконнективностью, в частности лобной доли, в сравнении с группой здорового контроля⁸⁴. В соответствии с этим метаанализ коннективности всего мозга в состоянии покоя на основе выбора зоны интереса продемонстрировал гипоконнективность внутри и между несколькими сетями, включая DMN, вентральную сеть внимания/цигуло-оперкулярную сеть и сети таламуса при шизофрении в сравнении с контрольной группой здоровых испытуемых⁸⁵. Полученные данные подтверждают модель крупномасштабных разобщенных сетей мозга при шизофрении.

Эффективная коннективность отличается от типичной функциональной коннективности, поскольку она основана на механистической модели каузального влияния между областями мозга⁸⁶. Динамическое каузальное моделирование⁸⁷ – это метод, который был использован для демонстрации различий в эффективной коннективности DMN при первом психотическом эпизоде⁸⁸; фронтопариетальной сети – при работе кратковременной памяти⁸⁹; префронтальных областей – относительно когнитивных функций и клинических симптомов⁹⁰; а также гиппокампа относительно клинических симптомов⁹¹ при шизофрении по сравнению с контрольной группой здоровых испытуемых.

Согласно последним исследованиям с использованием спектрального динамического каузального моделирования фМРТ фронто-стриато-таламических сетей в состоянии покоя, при первом психотическом эпизоде наблюдается нарушение коннективности подкорковых структур, а на более поздних стадиях шизофрении – нарушение коннективности между корковыми и подкорковыми структурами⁹². Локальная коннективность между соседними областями также изучалась при шизофрении с использованием региональной однородности, при этом метаанализы продемонстрировали аномально локализованную коннективность^{93,94}, в том числе в медиальной префронтальной коре в пределах DMN⁹⁵.

Более сложные многомерные подходы, такие как метод независимых компонент (independent component analysis, ICA), позволяют исследовать области, имеющие временную синхронизацию на всех участках мозга, для разделения систем или сетей, без предварительного выбора областей интереса^{96,97}. ICA был использован для обнаружения изме-

нений функциональной коннективности у лиц, страдающих шизофренией, при сравнении со здоровыми людьми, в том числе в DMN^{77,98}, фронтопариетальной сети/сети когнитивного контроля^{99,100} и сети салиентности¹⁰¹. Метаанализ исследований функциональной коннективности (всего мозга или конкретной сети) на основе выбора зоны интереса с применением шаблонов мозга ICA у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми выявил гипоконнективность между областями из нескольких сетей, включая DMN, а также слуховые и соматомоторные сети¹⁰².

Теоретико-графовые методы позволяют измерить организацию и функции сетей мозга, моделируемые как набор узлов и граней, в том числе глобальные и локальные свойства этих сетей^{103,104}. Данные теоретико-графового анализа функциональной коннективности свидетельствуют о том, что мозг людей с шизофренией демонстрирует aberrantные свойства сетей, включая пониженную производительность, нарушенную связность узлов и измененную модульность по сравнению с контрольной группой здоровых людей¹⁰⁵, в целом демонстрируя нарушение баланса региональной интеграции и сегрегации (т.е. снижение «тесного мира» графа (small-worldness))¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Метаанализ функциональных граф – аналитических исследований при шизофрении продемонстрировал снижение «тесного мира», а также снижение локальной организации/производительности по сравнению с контрольной группой здоровых¹⁰⁹.

Не так давно для изучения изменчивых во времени состояний или режимов связности при шизофрении были использованы динамические методы исследования связности, предполагающие, что изменчивость результатов функциональной связности при данном заболевании может быть связана отчасти с использованием различных методов статистического анализа¹¹⁰. Динамические исследования функциональной коннективности показали, что большую часть времени у людей с шизофренией отмечается пониженная межсетевая коннективность¹¹⁰, а также реже переключаются режимы коннективности^{111,112}. Эти исследования также подтвердили наличие дисфункции DMN^{113,114}.

Все больше данных указывают на то, что дисфункция DMN, фронто-париетальных сетей и сетей салиентности, включая стриатум, а также корково-подкорковых взаимодействий (например, таламокортикальных) является потенциальным диагностическим маркером шизофрении. Действительно, трансдиагностический мультимодальный метаанализ выявил специфическую для шизофрении дисконнективность DMN, фронто-париетальных, цингуло-оперкулярных и лимбических сетей, с конвергентной функциональной разобщенностью и уменьшением объема серого вещества в инселе, стриатуме и таламусе¹¹⁵.

Несмотря на обилие данных фМРТ, основанных на различиях между случаем и контролем, поиск клинически диагностических функциональных нейровизуализационных маркеров шизофрении продолжается. Противоречивые результаты могут быть следствием гетерогенности, существующей как в рамках шизофрении, так и среди людей с шизофренией и здоровых контрольных групп, которую целесообразнее характеризовать с помощью многомерных или более индивидуализированных подходов, а не категориальных⁸. Перспективным также представляется использование методов машинного обучения для анализа гетерогенности и выявления прогностических нейровизуализационных показателей.

Биомаркеры шизофрении по данным фМРТ

С выявлением различий функциональной коннективности при шизофрении и развитием технологий машинного обучения вопрос о том, насколько надежным может быть использование сканирования головного мозга для диагностики шизофрении, актуален уже с начала этого века. В одном из самых ранних исследований¹¹⁶ использовалась выборка фМРТ-данных, полученных в ходе выполнения задачи «oddball» приблизительно у 20 участников, страдающих шизофренией, биполярным расстройством или не имеющих психических расстройств. Используя сети височной доли и DMN, а также некоторые базовые кластерные под-

ходы, авторам удалось классифицировать участников с точностью 90% или выше. Хотя методы, основанные на данных, будут рассмотрены ниже с учетом гетерогенности, в этом разделе мы сосредоточимся на машинном обучении через призму диагностической классификации.

Привлекательность методов машинного обучения частично заключается в возможности сканирования человека, который находится в группе риска или диагноз которого вызывает сомнения, и автоматического получения объективного заключения относительно диагноза пациента с высокой степенью достоверности^{8,117}. За последние десятилетия было проведено множество исследований, в которых предпринимались попытки разработать такой алгоритм. Обзор исследований, использующих метод опорных векторов (support vector machine, SVM) для классификации функциональных или структурных изображений, выявил, что в большинстве из них точность различения случаев шизофрении от контрольной группы составляет 80% и выше¹¹⁸. Если раньше доминирующим алгоритмом был SVM, то теперь методы глубокого обучения продемонстрировали равноценную или даже более высокую эффективность, позволяющую отличать случаи шизофрении от здоровых контрольных групп на основе данных нейровизуализации^{119,120}.

Почему, имея столь многообещающие данные за почти 20 лет, мы до сих пор не используем диагностическое сканирование для диагностики шизофрении? Это связано с рядом проблем. В частности, многие исследования, в том числе и недавние, проводились на очень небольшом количестве испытуемых – 20 или 30 на одну диагностическую группу. Небольшие выборки приводят к чрезмерной подгонке моделей, и их результаты часто неприменимы к более крупному набору данных¹²¹. Более того, модель, построенная на наборе данных, полученных с помощью одного конкретного томографа и протокола сканирования, часто оказывается непригодной для данных, собранных в других условиях¹²². По мере того как появляются все более крупные и гетерогенные наборы данных о функциональном состоянии покоя, идет разработка алгоритмов машинного обучения, которые могут обобщать данные, полученные в различных условиях сканирования по всему миру¹²³.

Другим ограничением является то, что подтверждение диагноза шизофрении или отсутствия психического расстройства редко имеет клиническое значение. В исследованиях, проведенных до настоящего времени, как правило, использовались клинически диагностированные и получавшие лечение лица с шизофренией, которые сравнивались с лицами, сопоставимыми по возрасту и полу, не имеющими в анамнезе психических расстройств. Это облегчает процесс машинного обучения, поскольку правильность ответа алгоритма определяется клиническим диагнозом. Однако это не соответствует клинической ситуации. Прогнозирование вероятности развития полноценного психического расстройства у пациента, который в настоящее время не принимает антипсихотические препараты, или определение того, какой из нескольких возможных диагнозов может быть установлен, – это именно те случаи, когда системы классификации могли бы оказаться более полезными. Для решения этой проблемы были проведены исследования, показавшие, что шизофрения и биполярное расстройство, а также, в некоторой степени, шизоаффективное расстройство, демонстрируют различную нейровизуализационную картину^{124,125}, или что система, обученная использовать нейровизуализационные особенности фронтостриарной области при шизофрении, не будет ошибочно распознавать обсессивно-компульсивное расстройство или иную психиатрическую патологию¹²⁶. Многообещающими являются также исследования, включающие лиц, не получавших медикаментозного лечения, или с первым эпизодом заболевания¹²⁷. В настоящее время набор достаточных выборок людей из группы риска для прогнозирования вероятности развития психоза является предметом международного интереса¹²⁸.

Подобно тому, как необходимо обучить алгоритмы машинного обучения распознавать шизофрению и при этом не запутаться в гетерогенности показателей сканирования,

также требуется обучение широкому диапазону диагнозов и клинических случаев, чтобы облегчить клинический процесс. Биомаркер хронической шизофрении может быть не в состоянии прогнозировать переход в психоз в случаях КВР, или ответ на определенную терапию, или то, какие сети наиболее поддаются нейромодуляции. Однако возможности методов машинного обучения для решения этих вопросов развиваются, и определение прогностических траекторий для пациентов с высоким риском или первым эпизодом является областью активных исследований¹²⁹⁻¹³¹.

фМРТ-биомаркеры в фазе клинического высокого риска

Ранние исследования функциональной связи в состоянии покоя в популяциях КВР выявили гиперконнективность DMN сети или невозможность супрессии DMN при высокой нагрузке на память по сравнению с группой здоровых участников. Позднее было установлено, что повышенная коннективность DMN связана с недостаточным пониманием.

О нарушениях связи в кортико-стриально-таламо-кортикальных сетях сообщалось многими группами^{132,135-143} – в частности, о гипоконнективности в кортикостриальных, таламокортикальных и таламо-мозжечковых областях и гиперконнективности в сенсорных областях коры. Кортикостриальная¹³⁷ и мозжечково-таламо-кортикальная¹⁴³ дисфункция была связана с позитивными симптомами при КВР.

Участники с КВР из второй когорты исследования North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS-2)¹⁴⁴, которые впоследствии перенесли психоз, имели более выраженную гипоконнективность между таламусом и префронтальными и мозжечковыми областями, а также более выраженную гиперконнективность таламуса с сенсорными областями¹³⁵. Нарушение функциональной коннективности инсулы с другими узлами сети салиентности¹⁴⁵ также ассоциировалось с развитием психоза. Кроме того, было обнаружено, что добавление показателей внутри и межсетевой коннективности к валидированным клиническим предикторам из калькулятора риска психоза NAPLS¹⁴⁶ повысило эффективность модели¹⁴⁷.

Более позднее исследование, проведенное в рамках программы Shanghai At Risk for Psychosis (SHARP)¹²⁸, в котором участвовала большая выборка пациентов с КВР, не получавших медикаментозного лечения, показало, что аномальная организация модульного функционального коннектома прогнозирует развитие психоза, подтверждая результаты предыдущего исследования на меньшей выборке, получавшей медикаментозное лечение¹⁴⁸. Согласно лонгитудным данным NAPLS-2, у участников с КВР, у которых впоследствии развился психоз, отмечалось снижение глобальной эффективности и увеличение многообразия сетей по сравнению с участниками с КВР, у которых психоз не развился, и этот результат был обусловлен в первую очередь DMN¹⁴⁹.

Данные фМРТ в состоянии покоя из NAPLS-2 также использовались в рамках подхода высокоразмерной функциональной медиации всего мозга (high dimensional brain-wide functional mediation framework) для выявления областей мозга, опосредующих связь между исходными поведенческими симптомами и развитием психоза среди испытуемых с КВР¹⁵⁰. Положительные медиаторы были расположены преимущественно в сенсорной системе, инсулярной и оперкулярной зонах, а также в стриатуме. Негативные медиаторы располагались в основном в DMN и зрительной системе¹⁵⁰.

Очевидно, что новые исследования функциональной коннективности в период, предшествующий началу психоза, выявляют нарушения коннективности в сетях мозга, которые, как известно, имеют отношение к процессу обработки информации, нейрокогниции и психозу. Повторение полученных результатов в других выборках, включая NAPLS-3 и Psychosis-Risk Outcomes Network (ProNET), будет иметь важное значение, наряду с применением новых аналитических методов, для лучшего понимания процессов развития,

раннего выявления и потенциального превентивного лечения на ранних стадиях формирующегося психотического расстройства.

фМРТ-маркеры негативных симптомов

Негативные симптомы являются основным фактором, определяющим неблагоприятный функциональный исход у людей, страдающих шизофренией¹⁵¹⁻¹⁵⁶. Антипсихотики первого и второго поколения оказывают ограниченное воздействие на этот аспект заболевания¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Распознавание нейронных сетей, которые служат основой для этих симптомов, представляется важным для разработки новых методов лечения.

Важнейшим вопросом в исследовании нейронной основы негативных симптомов является концептуальная структура, лежащая в основе их оценки. Особое значение имеет разделение негативных симптомов на первичные (симптомы дефицита) и вторичные. Симптомы дефицита считаются присущими самому заболеванию, в то время как вторичные негативные симптомы могут быть вызваны обострением психоза, экстрапирамидными побочными эффектами антипсихотиков, депрессией и/или недостаточно стимулирующей средой¹⁶⁰⁻¹⁶². Исследования функциональной визуализации, посвященные синдрому дефицита, ограничены. Однако в одном из исследований сообщалось об аберрантной нейронной активности мозжечка и мозго-мозжечковой функциональной связности, включающей исполнительную дисфункцию, у пациентов с этим синдромом¹⁶³.

Серьезным препятствием на пути сосредоточения внимания на синдроме дефицита в нейровизуализационных исследованиях является необходимость привлечения подготовленных исследователей для проведения обширного диагностического интервью¹⁶⁴. Это ограничение привело к возникновению концепции стойких негативных симптомов¹⁵⁷. Эта концепция также направлена на минимизацию гетерогенности, связанной с широким определением негативных симптомов, путем ограничения их числа теми, которые сохраняются в течение шести месяцев и более и присутствуют в периоды клинической стабилизации, при отсутствии выраженных позитивных, депрессивных или экстрапирамидных симптомов¹⁵⁷. В этой области также наблюдается недостаток функциональных нейровизуализационных исследований. Существующая литература в основном посвящена негативным симптомам, не ссылаясь на синдром дефицита или концептуальные рамки стойких негативных симптомов.

Согласно общепринятой концепции, существует три подгруппы людей, страдающих шизофренией, располагающихся в диапазоне от позитивных до негативных симптомов: с преобладанием позитивных, с преобладанием негативных и со смешанными симптомами¹⁶¹. Действительно, функциональная связь между сетью салиентности и сетью пассивного режима работы мозга ассоциирована как с позитивными, так и с негативными симптомами¹⁶⁵. В качестве альтернативы негативные симптомы могут быть концептуализированы как отдельная дименсия, основываясь на предположении о том, что существуют различные сети мозга, вовлеченные в негативные и позитивные симптомы¹⁶⁵. В исследованиях, опирающихся на данный подход, у пациентов с хронической шизофренией изменения в функциональной связности ДППФК-мозжечок¹⁶⁶, стриато-орбитальной медиальной фронтальной коре¹⁶⁷ и медиальной фронто-темпоральной коре¹⁶⁸ были ассоциированы с негативными симптомами. У пациентов на более ранних стадиях заболевания изменение функциональной связности между ножкой II мозжечка и передней надкраевой извилиной было связано с негативными симптомами¹⁶⁹. На ранних стадиях заболевания, но не на хронических, большая тяжесть негативных симптомов была также ассоциирована со снижением активации мозжечка во время выполнения теста Струпа¹⁷⁰. Вне зависимости от стадии течения заболевания наблюдалась обратная корреляция между тяжестью негативных симптомов и активацией моторной коры, включая дополнительную моторную зону и прецентральную извилину¹⁷⁰.

Различные негативные симптомы могут также различаться по своим нейронным коррелятам. Так, в фМРТ-исследовании с использованием двухтональной слуховой задачи «oddball» выраженность алогии, абулии/апатии и ангедонии/асоциальности обратно коррелировала с сигналом, обусловленным уровнем кислорода в крови (blood oxygenation level-dependent, BOLD) во время целевого тона, в разных группах областей мозга¹⁶. Наблюдалась обратная корреляция между ангедонией/асоциальностью и активностью задней поясной извилины и предклинья, которые принято считать частью DMN. Напротив, выраженность алогии была связана со снижением активности в билатеральном таламусе, хвосте справа и паллидуме слева, что позволяет предположить, что этот симптом может отражать нарушение способности к произвольной моторной активности¹⁶.

фМРТ-маркеры когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения являются одним из основных проявлений шизофрении и представляют собой значительное препятствие на пути клинического и функционального восстановления людей, страдающих данным расстройством. Нарушения присутствуют как в общем уровне интеллекта, так и в конкретных нейрокогнитивных доменах, а также в социальных когнитивных функциях¹⁴. Как социальные, так и несоциальные когнитивные нарушения являются обособленным феноменом, не связанным напрямую с основными клиническими симптомами^{171,172}, и представляют собой потенциальную терапевтическую мишень^{173,174}.

По имеющимся данным, общие когнитивные способности при шизофрении в среднем на два стандартных отклонения ниже, чем у здоровых людей¹⁷⁵. Нарушения также обычно наблюдаются в конкретных доменах, включая память, вербальное и визуальное обучение, исполнительные функции, внимание и скорость обработки информации^{176,177}. В частности, нарушение рабочей памяти, которая включает в себя краткосрочное хранение и манипулирование информацией, предполагается ключевыми при шизофрении¹⁷⁸. Скорость обработки информации, которая подразумевает количество времени, необходимое человеку для обработки и правильного реагирования на полученную информацию в окружающей среде, также была отмечена как одна из наиболее страдающих нейропсихологических функций при шизофрении¹⁷⁹. Благодаря простоте использования, инструменты оценки скорости обработки информации были предложены для скрининга как в клинических условиях, так и при исследованиях новых вмешательств¹⁷⁹. Имеются убедительные доказательства того, что когнитивные нарушения присутствуют уже во время первого психотического эпизода¹⁸⁰, а также у лиц с КВР, хотя и с высокой вариабельностью нарушений в различных когнитивных доменах¹⁸¹⁻¹⁸³. Менее ясно, происходит ли дальнейшее снижение когнитивных способностей после первого психотического эпизода, так как существуют данные как о дальнейшем снижении, так и об улучшении^{184,185}.

Социальная когниция представляет собой когнитивную способность обрабатывать, хранить и применять информацию о других людях и социальных ситуациях. Больные шизофренией испытывают трудности с идентификацией эмоций, ощущением связи и эмоциональным реагированием в отношении других людей, а также с предположением хода мыслей людей¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. Таким образом, было доказано, что нарушения в социальной когниции являются ключевым показателем и предиктором функционального исхода^{173,174}. Социальные когнитивные функции часто разделяют на процессы низшего уровня (например, распознавание эмоций и простое мысленное представление) и более высокого уровня ментализации (например, убеждения и умозаключения; теория мышления)^{173,190-192}.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что социальная и нейрокогниция – это разные, но связанные между собой конструкции^{173,193}, причем результаты метаанализа показывают более тесную связь между социальным познанием и функциональными исходами^{174,194}. Метаанализы, проведенные среди лиц с КВР, также продемонстрировали на-

рушения социальных когнитивных функций, включая обработку эмоций и теорию разума^{195,196}.

Нейрокогнитивные нарушения уже в самом начале были признаны основными признаками шизофрении, что привело к появлению множества нейровизуализационных исследований, изучающих когниции¹. Первоначальные фМРТ-исследования были направлены на изучение региональной активности во время выполнения конкретных когнитивных задач и продемонстрировали аберрантную активацию в ДЛПФК во время выполнения задач на рабочую память у людей с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми^{197,198}. Вскоре стала очевидна вариабельность таких результатов, включая как снижение, так и повышение активации ДЛПФК во время работы рабочей памяти, что побудило провести метаанализ для объединения результатов и выявления потенциальных модулирующих факторов¹⁹⁹.

метаанализы фМРТ-исследований были посвящены отдельным нейрокогнитивным доменам, включая рабочую память, эпизодическую память и исполнительные функции. Метаанализ исследований по активации ДЛПФК во время выполнения заданий на рабочую память¹⁹⁹ и выборочный обзор фМРТ-исследований рабочей памяти при шизофрении²⁰⁰ подтверждают роль дисфункции ДЛПФК в нарушениях рабочей памяти при шизофрении. Предыдущий метаанализ фМРТ-исследований также выявил аномальную активацию ДЛПФК, передней поясной коры и инсульты по сравнению со здоровыми испытуемыми⁶⁶. Более поздний метаанализ подтвердил дисфункцию этих областей, а также задней теменной коры и дополнительной моторной области, отметив, что эти выявленные области являются узлами сети когнитивного контроля и сети салиентности.

метаанализы фМРТ-исследованиях эпизодической памяти при шизофрении выявили аберрантную активацию в таких областях, как левая нижняя префронтальная кора, гиппокамп и левое полушарие мозжечка по сравнению со здоровыми контрольными испытуемыми²⁰². Метаанализ⁴¹ функционального нейровизуализационного исследования исполнительных функций (которые иногда также называют «когнитивным контролем») при шизофрении выявил снижение активации в ДЛПФК, передней поясной извилине и таламусе⁶⁵.

Эти наблюдения были в значительной степени подкреплены данными обзора нейронных коррелятов нейрокогнитивных функций на разных стадиях шизофрении, согласно которым многие нейронные аномалии, проявляющиеся при хронической шизофрении, в той или иной степени присутствуют еще до начала заболевания²⁰³. Кроме того, метаанализ фМРТ-исследований с использованием нейрокогнитивных задач у лиц с КВР продемонстрировал снижение активации нижней теменной доли и медиальной лобной извилины по сравнению со здоровыми контрольными группами, однако при анализе данных сугубо исследований с использованием задач на рабочую память, достоверная активация была выявлена только в нижней теменной доле²⁰⁴. Области мозга, задействованные в осуществлении этих разнообразных когнитивных функций, широко распределены по всему мозгу и зачастую пересекаются²⁰³. Действительно, эти нарушения, скорее всего, не являются четко изолированными друг от друга²⁰⁵. Потенциальным «общим местом» для многих когнитивных нарушений является ДЛПФК²⁰⁶.

Как было упомянуто ранее, нейровизуализационные исследования при шизофрении показывают, что когнитивная деятельность зависит от работы не изолированных областей, а рассредоточенных систем или сетей мозга²⁰⁷. Систематический обзор исследований ассоциации между функциональной связностью в состоянии покоя и нейрокогницией внутри различных областей мозга и между ними показал, что аберрантная связность между областями коры и подкорки («кортика-мозжечково-стриато-таламической петли») была связана с нарушением исполнительных функций, рабочей памяти и скорости обработки информации, а аномальная связность между областями DMN, фронто-париетальной (например, ДЛПФК) и цингуло-оперкулярной (например, передняя поясная кора) сетями были ассоциированы сразу с несколькими когнитивными сферами²⁰⁸. Примечательно, что уникальных ассоциаций

между конкретными когнитивными доменами и специфическими отклонениями в функциональной связности обнаружено не было, что подтверждает идею о нарушении общих механизмов в нейрокогнитивных областях, приводящих к генерализованным когнитивным нарушениям, наблюдаемым у людей с шизофренией²⁰⁸.

В недавно проведенном метаанализе также были рассмотрены исследования, изучающие связь между структурными показателями мозга и когнитивными доменами при шизофрении, причем эти структурные показатели были сопоставлены с функциональными сетями мозга в состоянии покоя²⁰⁹. Фронтотемпальная сеть (когнитивный контроль) была ассоциирована с большинством когнитивных доменов, а соматомоторная, дорсальная и вентральная сети внимания также были задействованы в нескольких когнитивных сферах²⁰⁹. В целом, более сложные когнитивные процессы, такие как логическое мышление и исполнительные функции, а также социальное познание, были связаны с большим количеством сетей²⁰⁹.

Хотя нейронные корреляты социальной когниции при шизофрении изучались в относительно меньшем количестве исследований, существует множество данных о нарушениях региональной активации и функциональной связности при социальных когнитивных нарушениях. Считается, что социальная когниция низшего и высшего уровней обеспечивается частично разобщенными, но взаимодействующими сетями головного мозга²¹⁰⁻²¹³. Предполагается, что социальное познание низшего уровня зависит от фронтотемпальной и инсультной «сети моделирования», включающей нижнюю теменную долю, нижнюю лобную извилину^{214,215}, переднюю поясную кору и передний островок^{216,217}. Социальная когниция высшего уровня опирается на «сеть ментализации» корковой средней линии и латеральной височной области, включающую медиальную префронтальную кору, височно-теменную узел и предклинье^{218,219}. Данные сети социального познания низшего и высшего уровня пересекаются с лобно-теменной и салиентной/вентральной сетями внимания и DMN, соответственно²²⁰.

метаанализ фМРТ-исследований с использованием задач на восприятие эмоций и теорию разума у больных шизофренией по сравнению со здоровыми контрольными группами показал изменение активации мозга в областях сетей симуляции и ментализации²²¹⁻²²⁵. Сниженная активация в областях сети ментализации также была выявлена в метаанализе фМРТ-исследований теории разума у лиц с КВР²²⁶, хотя в недавнем метаанализе фМРТ-исследований восприятия негативных эмоций различия в активации мозга между группой риска и контрольной группой обнаружено не было²²⁷.

В предыдущих работах были выявлены ассоциации между связностью в состоянии покоя между социально-когнитивными областями и социально-когнитивными способностями «вне томографа» при шизофрении^{168,228,229} и первом психотическом эпизоде²³⁰, а также тяжестью симптомов при шизофрении²³¹. Однако результаты данных исследований оказались противоречивыми, кроме того, они не дали достаточной информации для понимания непрерывного процесса обработки социальных данных «в режиме онлайн». фМРТ-исследования, основанные на задачах, продемонстрировали большую функциональную связность в областях сетей симуляции и ментализации во время ментализации у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми^{232,233}, хотя в других исследованиях сообщалось о гипоконнективности между социальными когнитивными областями во время задач на социальную обработку^{234,235}. Такие противоречивые результаты, вероятно, обусловлены ограничениями дизайна «случай – контроль», небольшими выборками и различными аналитическими подходами. Следует также отметить, что существуют различные концепции социальной когниции, соответственно, различия в измеряемых конструктах и способах оценки также могут обуславливать расхождения²³⁶.

В исследованиях на более крупных выборках для определения нейронных сетей, ассоциированных с нарушениями социальной когниции, использовались вычислительные

подходы. Были выявлены ассоциации между функциональными нарушениями в сетях симуляции и ментализации и более низкими показателями социальной когниции у лиц с шизофренией и здоровых людей в состоянии покоя²³⁷, в задаче на имитацию мимики²¹, а также в более сложной и натуралистической задаче на точность эмпатии²⁴. В частности, худшие показатели социальной когниции были связаны с более рассеянной активацией в сетях ментализации и симуляции²¹, а также с большей внутри и межсетевой связностью в этих сетях социальной когниции^{24,237}, что свидетельствует о снижении их эффективности и сегрегации. Данная работа также предполагает, что закономерности нейронной активации во время обработки социальных стимулов ассоциированы скорее с эффективностью когнитивной деятельности, а не с наличием диагноза. Данные свидетельствуют о том, что эта закономерность может существовать трансдиагностически, например, при шизофрении и аутизме²³⁸.

Примечательно, что как несоциальные²³⁹, так и социальные¹⁸⁶ когнитивные сферы были предложены в качестве возможных эндотипов шизофрении. Учитывая их связь с функциональными результатами¹⁷⁴, они также были определены как перспективные мишени для лечения. Соответственно, воздействие на нейронные сети, лежащие в основе этих процессов, представляет собой потенциальный новый терапевтический подход, способный повлиять на когнитивные функции и, в конечном счете, на функциональное состояние пациента²⁴⁰.

ФМРТ И ТЕРАПИЯ: ОТВЕТ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ

Антипсихотические препараты

Учитывая, что шизофрения, скорее всего, является гетерогенным расстройством, развивающимся посредством множества патологических механизмов²⁴¹, поиск рациональных терапевтических мишеней представляет собой непростую задачу²⁴². Функциональная визуализация мозга может стать мощным инструментом для лучшего понимания не только дисфункции нейронных сетей, лежащей в основе шизофрении, но и того, как различные вмешательства могут повлиять на эти дисфункциональные сети. Применение фМРТ в клинических испытаниях до и после лечения дает возможность изучить механизмы терапевтического ответа. Биологические данные могут служить дополнительным подтверждением эффективности вмешательств в изменение функций мозга и могут служить доказательством «достижения цели» даже в тех случаях, когда клинические или функциональные результаты сложно измерить напрямую.

От 18 до 24% пациентов с шизофренией демонстрируют полную резистентность к лечению с первого эпизода²⁴³⁻²⁴⁵, и такой же процент показывает лишь частичный или недостаточный ответ²⁴⁶. В конечном итоге около 40% пациентов не отвечают на антипсихотические препараты первой линии, становясь, таким образом, наиболее обширной группой потребителей ресурсов здравоохранения, обусловленных психозом²⁴⁷. Все эффективные и одобренные в настоящее время антипсихотические препараты воздействуют на дофаминовые D2-рецепторы, которые сосредоточены в стриатуме^{248,249}. Широкий спектр данных подтверждает гипотезу о существовании двух функциональных подтипов шизофрении с учетом ответа на лечение: гипердофаминергического и нормодофаминергического²⁵⁰⁻²⁵².

Кросс-секционные²⁵⁰ и проспективные²⁵³ ПЭТ-исследования показывают, что повышенная способность к синтезу дофамина в стриатуме характерна для лиц, отвечающих на антипсихотическую терапию, в то время как случаи шизофрении, резистентные к терапии, имеют нормальное функционирование дофаминергической системы в стриатуме на исходном уровне. Стоит отметить, что способность к синтезу дофамина в стриатуме, по данным ПЭТ, в недавнем прошлом была связана с различными моделями кортико-стриальной функциональной связности, измеренной с помощью фМРТ в состоянии покоя^{254,255}. Однако ПЭТ-

картина стриатума не может быть легко воспроизводимым биомаркером, поскольку этот метод является дорогостоящим, инвазивным и связан с воздействием ионизирующего излучения. Функциональная связность в состоянии покоя – перспективный метод нейровизуализации для оценки реакции на антипсихотические препараты. Поскольку фМРТ в состоянии покоя не требует выполнения активного задания, она особенно практична для тех групп пациентов, для которых традиционные фМРТ-задания могут оказаться сложными²⁵⁶. Несколько исследователей использовали функциональную связность стриатума в состоянии покоя – областью, богатой D2-рецепторами и являющейся основной областью воздействия антипсихотиков, – для оценки ее потенциала для прогнозирования ответа на лечение.

Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что нейронные сети стриатума могут играть ключевую роль в опосредовании клинического ответа у пациентов с психозом. Было обнаружено, что исходная связность стриатума при фМРТ в состоянии покоя предсказывает клинический ответ на антипсихотическое лечение в когорте пациентов с первым эпизодом психоза, которые не получали лечение ранее или получали лишь минимальное²⁵⁷. Этот «индекс связности стриатума» продемонстрировал 80% чувствительности и 75% специфичности для прогнозирования быстрого ответа на антипсихотическую терапию в независимой когорте пациентов с несколькими эпизодами заболевания. Уверенность в этих результатах была подкреплена независимыми данными небольшой когорты пациентов с ранней стадией шизофрении, у которых лечение антипсихотиками привело к аналогичной нормализации фронтостриальной связности²⁵⁸. Аналогичным образом, роль исходной связности стриатума в прогнозировании терапевтического ответа при шизофрении была подтверждена в другом исследовании²⁵⁹, в котором большая исходная связность гиппокампа с последующим увеличением со временем связности с хвостатым ядром была связана с лучшим ответом. Два недавних проспективных исследования также продемонстрировали сопоставимые результаты^{126, 260}.

Перекрестная проверка закономерностей функциональной связности в состоянии покоя, прогнозирующих ответ на лечение у пациентов с различными клиническими характеристиками и условиями жизни, безусловно, важна для проверки стабильности предиктора. В связи с этим функциональная связность стриатума в состоянии покоя была исследована в двух когортах пациентов, прошедших сканирование на разных МРТ-платформах: в когорте пациентов с первым эпизодом, не получавших ранее терапии, и в когорте пациентов с шизофренией на фоне отсутствия медикаментозной терапии²⁶¹. В обеих когортах функциональная связность стриатума в состоянии покоя предсказывала последующий ответ на лечение антипсихотическими препаратами. В совокупности эти независимые и сходящиеся результаты свидетельствуют о том, что связность стриатума может быть важнейшим медиатором, и, вероятно, предиктором влияния антипсихотических препаратов на мозг.

Другие функциональные сети также были изучены на предмет их способности предсказывать ответ на антипсихотическое лечение. Функциональная связность DMN²⁶² была исследована в двух вышеупомянутых когортах²⁶¹. В обеих функциональная связность гиппокампа, одной из основных областей DMN, в состоянии покоя предсказывала последующий ответ на лечение.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе, оценивающем эффективность фМРТ в состоянии покоя перед началом терапии для прогнозирования ответа на антипсихотическое лечение, было рассмотрено 22 базы данных, включающих 1280 человек, и сделан вывод, что функциональная связность стриатума и DMN в состоянии покоя являются убедительными предикторами ответа на антипсихотическую терапию²⁶³. Метаанализ на основе 12 баз данных показал общую чувствительность 81% и специфичность 76% для прогнозирования категориально определенного ответа на лечение.

Небольшое количество исследований было посвящено оценке функциональной связности в состоянии покоя у пациентов, отвечающих критериям резистентности к лечению, однако различия в методологии не позволили сделать значимые выводы³¹. Более интересными представляются исследования, направленные на характеристику закономерностей функциональной связности в состоянии покоя у пациентов, не давших ответа на антипсихотические препараты первой линии, но ответивших на терапию клозапином, поскольку клозапин, в отличие от антипсихотиков первой линии, обладает низким сродством к дофаминовым D₂-рецепторам, но достаточным сродством к широкому спектру разнообразных рецепторов (других дофаминергических, мускариновых, адренергических, гистаминовых и серотонинергических подтипов рецепторов²⁶⁴⁻²⁶⁶). Таким образом, следует ожидать характерных закономерностей функциональной связности состояния покоя, связанных с эффективностью клозапина. У резистентных к терапии участников, включенных в исследование клозапина, ответ на лечение этим препаратом был ассоциирован с увеличением кортико-стриальной функциональной связности в состоянии покоя между хвостатым ядром и фронтопариетальной сетью, что также предсказывало терапевтический ответ перед началом лечения. Хотя эти результаты должны быть воспроизведены в более крупных когортах пациентов, резистентных к лечению, они могут указывать на то, что изменения в кортико-стриальной связности могут являться механизмом действия, общим для всех антипсихотических препаратов.

В другом проспективном нейровизуализационном исследовании оценивались изменения клинических симптомов и паттернов функциональной связности в состоянии покоя у пациентов с шизофренией, которые начали лечение клозапином²⁶⁸. Первый шаг обработки данных клинических шкал на уровне элементов выявил четыре различных паттерна ответа на лечение клозапином. Интересно, что эти клинические паттерны совпали с различными нейровизуализационными характеристиками функциональной связности в состоянии покоя. Эти характеристики имеют отношение к изменению симптоматики вследствие приема клозапина и, таким образом, могут служить нейроповеденческими мишенями, связанными с эффективностью клозапина.

Психотерапия и психосоциальные вмешательства

Несмотря на небольшое количество данных, фМРТ-исследования также показали, что психотерапия способна вызывать функциональные изменения в головном мозге у людей с шизофренией. Например, когнитивно-поведенческая терапия была ассоциирована с увеличением функциональной связности между ДЛПФК, дорсомедиальной префронтальной корой и хвостатым ядром²⁶⁹, а также между ДЛПФК и миндалиной / зрительной корой²⁷⁰, причем изменение префронтальной связности предсказывают долгосрочное восстановление²⁷¹.

Когнитивная коррекция и соответствующие психосоциальные вмешательства также были связаны с увеличением функциональной связности в лобной коре²⁷² и повышением активации лобной области во время выполнения задач²⁷³⁻²⁷⁵. Также наблюдалась активация в других областях, помимо лобной коры, включая переднюю поясную и теменную кору^{275,276}. Недавние обзоры исследований когнитивной коррекции у лиц с шизофренией выявили положительные ассоциации между когнитивными улучшениями и функциональными и структурными изменениями в лобных областях мозга^{277,278}. Интересно, что в исследовании, посвященном изменениям функциональной связности после когнитивной коррекции, было обнаружено, что у пациентов, получавших лечение, наблюдалась «нормализованная» структура мозговых сетей, сопоставимая с той, что наблюдалась у здоровых контрольных испытуемых²⁷⁹. Также было показано, что социально-когнитивный тренинг влияет на нейронные функции в областях, связанных с социальной когницией, таких как постцентральная извилина и миндалина, улучшая при этом процессы обработки эмоций^{280,281}.

Исследования в этой области обычно включали небольшие выборки пациентов, поэтому требуются дополнительные исследования, чтобы всесторонне изучить нейронные механизмы, участвующие в эффектах психотерапии и психосоциальных вмешательств, исследовать способы их оптимизации для улучшения функциональных исходов и продемонстрировать, являются ли такие изменения преходящими или сохраняются с течением времени.

Нейростимуляция

Для лечения шизофрении используются различные методы нейростимуляции, включая электросудорожную терапию (ЭСТ), ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС), транскраниальную стимуляцию постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS) и глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS).

ЭСТ используется для лечения резистентной шизофрении или в качестве аугментации у пациентов, резистентных к клозапину^{283,284}. Данные фМРТ, проведенной перед началом курса ЭСТ, продемонстрировали, что паттерны дисинхронной динамической связности с участием префронтально-височных областей могут являться прогностическим маркером ответа на ЭСТ²⁸⁵. После ЭСТ отмечается снижение связи между правой миндалиной и левым гиппокампом и увеличение функциональной связности между гиппокампом и рядом областей коры головного мозга^{286,287}.

В последнее время рТМС и tDCS становятся все более важными инструментами для коррекции симптомов шизофрении, которые не купируются обычными методами лечения²⁸⁸, таких как когнитивные нарушения^{289,290}, негативные симптомы^{291,292} и рефрактерные галлюцинации²⁹³⁻²⁹⁵. Первоначально мишени для рТМС определялись локальными изменениями активности мозга^{296,297}. Однако исследования фМРТ показали, что рТМС оказывает более глубокое и широкое воздействие, распространяясь по нейронным сетям, связанным с зоной воздействия²⁹⁸⁻³⁰³.

Для лечения рефрактерных слуховых галлюцинаций использовалась рТМС под контролем фМРТ. В нескольких исследованиях воздействовали по «ингибирующему» протоколу²⁹³⁻²⁹⁵ на височно-теменной узел, поскольку он является основной областью гиперактивности в нейронных сетях, связываемых с галлюцинациями³⁰⁴. Исследования изменений после лечения выявили увеличение сетевой связности в областях слуховых/сенсомоторных, центральных исполнительных сетей и сетей пассивного режима работы мозга³⁰⁵, а также нормализацию связности между сетями пассивного режима работы мозга и языковыми сетями, а также внутри слуховых и центральных исполнительных сетей³⁰⁶. В другом протоколе с использованием «возбуждающей» рТМС с функционально идентифицированной мишенью в языковой области верхней височной борозды наблюдалось уменьшение галлюцинаций³⁰⁷.

Другие исследования показали снижение активации височной доли после рТМС и соответствующее уменьшение галлюцинаций³⁰⁸. Более того, уникальное исследование на основе фМРТ показало, что тета-всплесковая стимуляция (theta-burst stimulation, TBS) может быть эффективна для купирования галлюцинаций при шизофрении с очень поздним началом³⁰⁹. Однако в недавнем метаанализе не было получено убедительных доказательств уменьшения количества галлюцинаций после рТМС или tDCS²⁹³.

Нейростимуляция с целью уменьшения негативных симптомов была направлена на ДЛПФК²⁹², в основном опираясь на ранние работы по нейровизуализации, указывающие на связь префронтальной коры с шизофренией и негативными симптомами^{310,311}, а также на антидепрессивный эффект рТМС ДЛПФК³¹². Хотя в меньшем количестве исследований использовалась нейровизуализация для оценки механистических эффектов рТМС при негативных симптомах, было отмечено повышение активности в ДЛПФК при выполнении задач³¹³, а стимуляция левой ДЛПФК была ассоциирована с уменьшением негативных симптомов и соответствующими изменениями в динамической связности

сти кортико-таламо-мозжечковой цепи³¹⁴. Подобное уменьшение негативных симптомов и масштабная модуляция функциональных взаимодействий были отмечены при прерывистой TBS левой ДЛПФК³¹⁵. Соответствующие исследования, посвященные нарушению социальных когнитивных, подтверждают модуляцию нейронных сетей с помощью рТМС ДЛПФК во время оценки социально-эмоциональной сферы³¹⁶.

Два потенциально эффективных способа, с помощью которых развивающиеся фМРТ подходы могут улучшить рТМС, – это выявление новых нейросетевых мишеней и персонализация терапии. В качестве примера первого можно привести анализ данных, который выявил, что коннективность между ДЛПФК и мозжечком является наиболее значимым предиктором выраженности негативных симптомов в выборке людей с шизофренией. Это было подтверждено на независимой выборке, продемонстрировав тем самым зависимость увеличения коннективности между ДЛПФК и мозжечком и уменьшения негативных симптомов после рТМС червя мозжечка. Это согласуется с данными о том, что индивидуальная вариабельность функциональной коннективности может влиять на ответ на стимуляцию мозга. Действительно, уменьшение депрессивной симптоматики после стимуляции ДЛПФК было связано с антикорреляцией (т.е. отрицательной корреляцией) участков рТМС с субгenuальной поясной корой³¹⁷. Было установлено, что близость мишени рТМС к индивидуально рассчитанной оптимальной мишени, основанной на антикорреляции с субгenuальной поясной корой, также прогнозирует терапевтический ответ при депрессии^{318,319}, что позволяет предположить, что индивидуализация рТМС может улучшить результаты лечения³³. Сочетание персонализированного отображения функциональной коннективности для выявления целевых участков и моделирования электрического поля для максимальной стимуляции критических областей может индивидуально оптимизировать нейростимуляционную терапию³²⁰, а также применяться к новым мишеням терапии при шизофрении, таким как социальная когнитивность³².

Результаты терапии шизофрении с помощью tDCS, более мобильного метода нейростимуляции, также были изучены при помощи фМРТ, однако полученные данные пока носят предварительный характер. В качестве потенциального прогностического маркера реакции на tDCS была предложена функциональная коннективность верхней височной извилины³²¹. В отдельных исследованиях, посвященных когнитивным функциям, сообщалось о положительном эффекте tDCS при шизофрении и связанных с ней изменениях в нейронных сетях³²². Также было показано, что применение tDCS может снижать интенсивность негативных симптомов шизофрении и нормализовывать функционирование ассоциированных префронтальных нейронных сетей^{323,324}.

DBS – это инвазивное хирургическое лечение, основанное на имплантации небольшого электрода, способного модулировать локализованные aberrантные нейронные сети^{325,326}. Самое крупное на сегодняшний день исследование эффективности данного метода у людей с шизофренией включало всего семь участников, четверо из которых показали значительное снижение симптомов при использовании электродов, установленных в субгenuальной передней поясной коре или прилежащем ядре³²⁷, что отчасти базировалось на предыдущем успехе стимулирования этих областей при депрессии³²⁸ и обсессивно-компульсивном расстройстве³²⁹. В единичном клиническом случае DBS черной субстанции привело к клиническим улучшениям, включавшим купирование галлюцинаций³³⁰.

Применение DBS при шизофрении оказалось сопряжено с рядом проблем, включая значительные трудности с набором участников³³¹, этические соображения, связанные с уязвимостью данных пациентов³³², а также опасения по поводу повышенного хирургического риска у людей с этим расстройством^{333,334}. Поэтому крайне важно, чтобы будущие исследования DBS основывались на более глубоком понимании нейронных систем, лежащих в основе конкретных симптомов или поведенческих проявлений, на которые направлено воздействие, или систем, которые могут иметь

более широкое влияние на расстройство. В идеале, такие цели должны быть установлены на индивидуальном уровне, чтобы оптимизировать результаты лечения.

Функциональная визуализация также может выявить более обширные механизмы развития психоза, чтобы определить мишени для новых терапевтических подходов. Как упоминалось ранее, существует множество данных, подтверждающих нарушение таламо-кортикальных и таламо-стриарных связей при шизофрении, которые рассматриваются как важнейшая система, способствующая возникновению широкого спектра основных когнитивных нарушений и клинических симптомов^{335,336}. Таламус включает в себя множество ядер, которые взаимодействуют с подкорковыми и корковыми областями³³⁷⁻³³⁹, модулируя кортикальные связи и поддерживая или координируя соответствующие задачам кортикальные репрезентации³⁴⁰. Интересно, что поражение ассоциативных ядер таламуса может приводить к возникновению психотической симптоматики³⁴¹. Направленное воздействие на ядра таламуса может обеспечить возможность воздействия на широкий круг симптомов. Новые методы лечения, такие как сфокусированный ультразвук, позволяющий проводить глубокую нейромодуляцию определенных областей мозга³⁴², могут обеспечить новый механизм регулирования связей и функций таламуса для лечения шизофрении.

ФМРТ И ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ГЕТЕРОГЕННОСТИ, ОСНОВАННЫЕ НА ДАННЫХ

Высокий уровень гетерогенности структурных и функциональных параметров головного мозга является нормой даже в неклинических популяциях^{19,37}. Все больше данных свидетельствует о том, что шизофрения характеризуется еще большей вариабельностью активации при выполнении задач фМРТ^{17,18,343} и функциональной коннективности в состоянии покоя³⁴⁴⁻³⁴⁶, чем в общей популяции. Недавние работы показали, что отклонения в работе мозга у людей с одинаковым диагнозом практически не совпадают, что указывает на то, что различия на групповом уровне могут скрывать биологическую гетерогенность и индивидуальные различия лиц с шизофренией²⁶. Следовательно, опора исключительно на исследования по принципу «случай – контроль» недостаточна для реализации усилий по внедрению результатов нейронаук в клиническую практику.

Инициатива Research Domain Criteria (RDoC) отходит от традиционной модели исследований «случай – контроль», призывая к интеграции многоуровневых данных (например, глубокое фенотипирование по показателям генов, сетей, физиологии, когнитивности и поведения) для характеристики всего спектра трансдиагностических дименсий мозга / поведения внутри и между доменами^{47,347}. Европейские инициативы – например, проект Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers (PRISM) – также призывают к переходу к трансдиагностическим исследованиям³⁴⁸. Конечной целью является выявление подгрупп людей с более гомогенными биологическими профилями, которые соответствуют конкретным клиническим признакам, что может послужить основой для стратификации выборок клинических исследований и развитию биологически направленных трансдиагностических подходов. С этой концепцией согласуются как дименсиональные подходы к исследованию мозга и поведения, так и методы биотипирования.

Нейронные сети конкретных симптомов, поведения или когнитивных доменов может быть отображена с помощью ассоциаций между мозгом и поведением, часто оцениваемых с помощью линейных моделей. Такие подходы используются для картирования нейробиологии, лежащей в основе профиля симптомов (например, негативных симптомов^{166,167}, галлюцинаций³⁰⁴), определения мишеней для стимуляции мозга¹⁶⁶, прогнозирования клинических исходов и терапевтического ответа^{349,350}. Использование линейного анализа позволяет выявить вариабельность, существующую в данной популяции, в отличие от ассоциаций, обусловленных конкретным расстройством. Например, исследования методом «случай – контроль» показали, что нарушения социальной когнитивности при шизофрении^{173,187} связа-

ны с различиями в активации нейронных сетей социальных когнитивных функций²²³. Однако при изучении взаимосвязи между социальной когницией и связанными с ней нейронными сетями у больных шизофренией и контрольной группой было обнаружено, что сети социальной когниции ассоциированы сугубо с социальными когнитивными нарушениями, но не с диагнозом как таковым²⁴.

Биотипирование – это еще один подход к решению проблемы гетерогенности^{28,29,348}, при котором методы, основанные на данных, такие как кластеризация, используются для выявления подгрупп с общими нейробиологическими характеристиками. Подгруппы со схожими особенностями взаимодействия между мозгом и поведением могут быть более гомогенными с точки зрения терапевтического ответа и этиологии^{351,352}. Действительно, в результате трансдиагностических исследований были выявлены подгруппы с общими паттернами активации мозга²¹, функциональной связности²³⁰, структуры серого и белого вещества^{353,354} и другими многомерными биомаркерами³⁵⁵, что может иметь значение для прогноза и разработки таргетной терапии. Однако подходы к кластеризации могут иногда разделять участников на отдельные группы, даже если они существуют в рамках одного континуума^{19,356}.

Мультимодальные методы слияния, такие как слияние сходных сетей («similarity network fusion»)³⁵⁷, которые могут интегрировать различные типы данных и выявлять людей со схожими профилями клинических/поведенческих, структурных и функциональных нейровизуализационных и других показателей (например, генетики, периферических биомаркеров), могут оказаться мощным инструментом для уменьшения гетерогенности и получения надежных биотипов. Например, слияние структурной визуализации и поведенческих показателей у людей с шизофренией, аутизмом и биполярным расстройством позволило выявить новые, надежные и разделяемые биотипы с различными нейронными схемами и когнитивными профилями, при этом размеры эффектов для межгрупповых различий были выше при выделении подгрупп на основе данных, чем при использовании обычных диагностических групп³⁵⁴.

Современные аналитические подходы, такие как многомерная статистика, могут позволить выявить уникальные и общие нейронные схемы, лежащие в основе клинических/поведенческих показателей^{41,43}. Многомерные подходы также могут дать представление о том, какие поведенческие домены представляют собой общие конструкции лежащих в основе факторов риска с единой нейробиологией³⁵⁸, различия между случаем и контролем в процессе когнитивной обработки^{233,359,360} или различия между генотипами. Таким образом, нейробиология может помочь и в понимании клинических доменов²⁷. Аналогичным образом, многомерные подходы могут выявить общие и частные нейробиологические маркеры и поведенческие паттерны в смежных группах психических расстройств³⁶².

Как было описано ранее, недавние изменения исследовательских подходов также привели к использованию прогностических многомерных методов машинного обучения, переходя от пояснительного к прогнозирующему анализу^{7,363}. Методы машинного обучения идеально подходят для составления прогнозов на основе данных нейровизуализации, поскольку они предназначены для многофакторного анализа многомерных данных³⁶⁴. Модели машинного обучения на основе данных фМРТ использовались для бинарной классификации^{365,366}, а подходы к прогнозированию на основе регрессии становятся все более популярными для прогнозирования поведения, клинических симптомов и функционирования³⁶⁷ на индивидуальном уровне или для изучения отклонений от нормативного распределения³⁶⁸. Обобщаемость данных, полученных с помощью машинного обучения, созданных на основе конкретной выборки, можно оценить с помощью таких методов симуляции «виртуальной» выборки выборки, как бутстрэппинг и кросс-валидация, но в идеале модель должна применяться на новой внешней проверочной выборке^{30,369}.

Машинное обучение также использовалось для более индивидуализированной парцелляции областей мозга по общему шаблону, улучшая прогностическую мощность

функциональной связности³⁷⁰. Индивидуальные отклонения от общих групповых парцелляций с помощью опорного вектора регрессии были связаны как с позитивными, так и с негативными симптомами, в отличие от связности на основе «Атласа» («atlas-based»)³⁷¹. В идеале, будущее применение машинного обучения для прогнозирования поведения или когнитивных функций на индивидуальном уровне может использоваться для обоснования клинических решений³⁷³.

Использование данных функциональной связности совместно с другими методами (нейровизуализационными, генетическими, электрофизиологическими) для повышения эффективности прогнозирования также имеет большие перспективы. Однако для его реализации необходимо построить модели, использующие тщательно отобранные предикторы, и проверить их точность, обобщаемость и клиническую полезность в рутинной практике³⁷³.

Прогнозирование лечебного ответа на уровне отдельного пациента также будет иметь большое значение. Например, с помощью алгоритмов машинного обучения и функциональной связности коры верхней височной области в состоянии покоя удалось с точностью 78,6% идентифицировать первый психотический эпизод до начала лечения, и с точностью 82,5% предсказать терапевтический ответ на индивидуальном уровне³⁷⁴.

ПРОГРЕСС И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДОЛОГИИ

В области нейровизуализации часто говорят о необходимости проведения более крупных и репрезентативных исследований. Недостаточная статистическая мощность исследования снижает процент истинно положительных значимых результатов в обычной схеме нулевой гипотезы, что делает воспроизводимость любых результатов важнейшей проблемой. В нейровизуализации, как это уже сделано в клинических исследованиях, необходимо создание консорциумов исследователей для удовлетворения потребности в больших, более репрезентативных наборах данных.

Консорциумный подход позволяет собрать большие выборки, как, например, в рамках Function Biomedical Informatics Research Network (FBIRN), B-SNIP Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP), Social Processes Initiative in Neurobiology of the Schizophrenia(s) (SPINS), исследований NAPLS и ProNET, а также действующей программы Accelerating Medicines Partnership (AMP) – Schizophrenia (SCZ)³⁷⁵⁻³⁷⁹. В рамках этих проектов основное внимание уделяется максимальному сходству параметров исследования, таким образом, выборки являются гомогенными, клинические оценки одинаковыми, а методы визуализации назначаются до сбора данных, чтобы уменьшить различия между участками. Это позволяет увеличить мощность за счет снижения гетерогенности. Другие консорциумы работают с уже собранными данными¹³: например, метод проспективного метаанализа, используемый ENIGMA Schizophrenia Working Group¹², предусматривает обработку изображений сразу из десятков баз данных, исключая обработку и анализ данных как источник гетерогенности. Такой подход может привести к созданию баз *post-hoc* данных, состоящих из тысяч или десятков тысяч образцов.

Сила больших выборок является ключевым фактором, вместе с международным представительством и расширенной инклюзивностью, но также она позволяет применять инновационные подходы для выявления и преодоления гетерогенности. Насколько вариабельность опубликованных результатов связана с различиями в статистическом подходе или с различиями в характеристиках выборок? Например, в метаанализе подкорковых образований, проведенном ENIGMA Schizophrenia Working Group¹², анализ модерации показал, что снижение объема гиппокампа было более выраженным в выборках с большей долей пациентов без медикаментозного лечения, что расширило наше понимание источников гетерогенности. В то же время стремление объединять наборы данных напрямую, а не проводить метаанализ привело к применению в фМРТ-исследованиях методов согласования или гармонизации, известных как ComBat (от англ. «combating batch effects when combining bat-

hes» – «борьба с групповыми эффектами при комбинировании групп»), совместивших из генетики и принесших заметные успехи³⁸¹. Стандартизированные схемы, позволяющие снизить уровень шума и при этом учитывающие индивидуальные различия, становятся нормой, что повышает шансы на получение воспроизводимых результатов³⁹.

Как уже отмечалось ранее, последние достижения в подходах МРТ-исследований открыли новые возможности для решения проблемы индивидуальной гетерогенности, получившие общее название высокоточной фМРТ. Во-первых, были усовершенствованы протоколы визуализации на томографах МРТ. Гипердиапазонная фМРТ (hyperband MRI) улучшить качество изображения благодаря более высокому пространственному и временному разрешению³⁴. Кроме того, фМРТ-изображения с несколькими эхо-сигналами (multi-echo fMRI) могут быть менее чувствительны к воздействию движения человека³⁵. Во-вторых, новые «персонализированные» подходы к обработке данных МРТ могут лучше учитывать индивидуальную вариабельность морфологии головного мозга. Использование методов обработки данных фМРТ на основе кортикальных поверхностей для учета различий в структуре складок у разных людей увеличивает возможности обнаружения клинически значимых эффектов.

Кроме того, данные фМРТ могут отображать индивидуальную функциональную топографию^{44,370,382}, что может дать дополнительные преимущества для поиска ассоциаций с симптомами³⁷¹ или когнитивными функциями³⁸³. Картирование индивидуальной функциональной топографии требует более длительного и частого сканирования конкретного человека, поэтому в основном проводится в исследованиях, где доступно несколько сеансов МРТ, но при этом оно позволяет создать более надежный, стабильный и индивидуально специфичный «функциональный коннектом»^{37,50,384}.

При планировании следующего поколения фМРТ-исследований необходимо учитывать и то, что участники исследования должны будут делать внутри томографа. Участников можно попросить выполнить любое количество когнитивных заданий (фМРТ при выполнении задач), они могут смотреть фильмы (так называемый «естественный просмотр», «naturalistic viewing»³⁸⁵) или лежать неподвижно (т.е. фМРТ в состоянии покоя). Преимуществами фМРТ в состоянии покоя являются отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и более простые инструкции по выполнению заданий, которым можно следовать при наличии у участников более тяжелых симптомов или когнитивных нарушений. Однако «состояние покоя» также менее интересно для участников, и поэтому они чаще двигаются³⁸⁶ и засыпают³⁸⁷, чем при наличии задачи или фильма. Хотя большая часть оригинальных фМРТ при решении задач, включала подгонку модели задачи к данным фМРТ (т.е. анализ по регионам), важно учитывать, что аналитические инструменты, которые были разработаны в первую очередь для фМРТ в состоянии покоя, т.е. вычисление функциональной связности и моделирование на основе сетей, в равной, если не в большей степени полезны и для обработки данных, полученных при выполнении задач или натуралистичном просмотре.

Функциональная связность при выполнении задач и в состоянии покоя может привести к определению различных биомаркеров из-за различных «состояний мозга». Изучение связности во время выполнения задач дает дополнительную информацию о взаимосвязи между связностью и когнитивными функциями^{20,388}. В связи с этим вновь возник интерес к функциональной связности при различных состояниях мозга, а также начали разрабатываться новые методики для изучения параноидной симптоматики³⁸⁹. Учет функциональной связности как в состоянии покоя, так и в процессе выполнения задач необходим для повышения интерпретируемости и чувствительности к взаимосвязям между мозгом и поведением^{24,237}.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Хотя фМРТ оказала большое влияние на исследования в области психиатрии за последние три десятилетия, ее использовали с рядом ограничений, которые до сих пор пре-

пятствовали ее применению в клинической практике. Для того чтобы фМРТ стала полезным диагностическим/прогностическим инструментом в лечении пациентов с шизофренией – например, для прогнозирования развития психоза на фоне состояний повышенного риска, прогнозирования реакции на определенные антипсихотические препараты или для прецизионного лечения, – эти ограничения необходимо преодолеть.

Мы разделяем эти ограничения на три категории: технические, экспериментальные и концептуальные. Технические ограничения – это те, которые касаются сбора и анализа данных. Экспериментальные ограничения – это те, которые возникают при проведении клинических фМРТ-исследований, например, ограничения по размеру и параметрам выборки, а также смещение выборки. Концептуальные ограничения касаются вопросов интерпретации результатов фМРТ в клинических исследованиях шизофрении. Приведенный ниже обзор ограничений помогает реалистично оценить нынешнее состояние данной области.

Хотя фМРТ позволила получить ценные сведения о патофизиологии шизофрении, важно помнить о том, что именно она измеряет. фМРТ – это непрямо измерительная оценка активности мозга. Она не способна выявить различия в активности нейромедиаторных систем, что помогло бы определить предполагаемые фармакологические мишени. Пространственное разрешение фМРТ тесно связано с отношением «сигнал – шум» и зависит от напряженности поля, площади охвата мозга, техники сбора и временного разрешения³⁹⁰. Временное разрешение фМРТ ограничено временем гемодинамического ответа, а BOLD-ответ достигает пика примерно через 5–6 секунд после начала стимула, что гораздо медленнее, чем нервный отклик. Однако в ранних работах было показано, что предъявление стимулов с варьирующей частотой и использование связанного с событием дизайна могут помочь преодолеть эти препятствия^{391,392}. В настоящее время появляется все больше оснований полагать, что ранние фазы BOLD-ответа способны предоставить информацию о нейронной активности с более высоким временным разрешением³⁹³.

Последние достижения в области получения эхо-планарной томографии позволили увеличить пространственное разрешение изображений и получить больше изображений в единицу времени. Последовательность с одновременным получением нескольких срезов мозга (т.н. multi-band или hyper-band), ставшая известной и доступной благодаря Human Connectome Project, позволяет получать несколько срезов мозга одновременно, увеличивая скорость охвата всего мозга и пространственное разрешение^{395–397}. Магнитные поля сверхвысокой напряженности улучшают соотношение «сигнал – шум» и усиливают BOLD-контраст, позволяя добиться большего пространственного разрешения, и все чаще используются в исследованиях шизофрении³⁹⁸, однако высокопольная фМРТ имеет свои технические и методологические проблемы и не является широкодоступной³⁹⁹.

фМРТ чувствительна к различным источникам шума, включая артефакты сканера, движение участников, сердечную и дыхательную активность. Технологические усовершенствования помогли смягчить артефакты движения: ускоренная визуализация уменьшает возможность движения участников, но увеличение разрешения также повышает чувствительность к движению участников⁴⁰⁰. Улучшение аппаратного обеспечения томографов привело к уменьшению искажений, размытости и выпадения сигнала^{394,391}.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что МРТ с несколькими эхо-сигналами может стать многообещающим способом устранения артефактов от движения^{35,402}. При МРТ с несколькими эхо-сигналами считаются данные фМРТ в нескольких временных точках для каждого среза, что позволяет удалить не-BOLD-сигналы (такие как артефакты сканера и движения). Также было показано, что МРТ с несколькими эхо-сигналами обеспечивает большую надежность при меньшей длительности сканирования⁴⁰³, что может быть критично для применения функциональной визуализации в клинических выборках. Однако, несмотря на существование программных средств для анализа МРТ с

несколькими эхо-сигналами⁴⁰⁴, эти методики доступны не на всех МРТ и требуют более высоких технических знаний для реализации и анализа. Влияние движения на показатели фМРТ остается важной проблемой в исследованиях функциональной связности, особенно учитывая, что участники из клинических популяций, таких как люди с шизофренией, чаще двигаются внутри томографа⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸.

Несмотря на совершенствование аппаратных устройств, остаточные источники шума и артефакты неизбежны при любой технологии получения изображений, и их необходимо устранять в процессе реконструкции изображений и анализа данных. Для смягчения этих эффектов широко используются процессы моделирования и удаления физиологических шумов и движения участников⁴⁰⁹⁻⁴¹². Например, метод глобальной регрессии сигнала (global signal regression, GSR) – потенциально мощная стратегия шумоподавления⁴¹³, которая эффективна для минимизации связей между движением и связностью в данных фМРТ в состоянии покоя^{411,412}. Однако эта технология может удалять сигналы, представляющие интерес⁴¹⁴, вносить ложные антикорреляции⁴¹⁵ и исказить групповые различия^{416,417}. Кроме того, есть некоторые основания полагать, что глобальный сигнал отличается у людей с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми^{418,419}. Таким образом, хотя GSR и может смягчить многочисленные источники шума, этот метод способен устранить важные характеристики сигнала, и во многих публикациях представлены двойные наборы результатов (с GSR и без него), при этом не утверждается, какой из них представляет собой «истину в последней инстанции»⁴²⁰.

В более широком смысле, само разнообразие аналитических возможностей, реализуемых при проведении фМРТ-исследований – от необработанного сигнала до обработанных изображений, а затем до статистических взаимосвязей между мозгом и поведением и групповых сравнений – значительно увеличивает количество «степеней свободы исследователя»⁴²¹, тем самым повышая вероятность ложноположительных и невоспроизводимых результатов. Кроме того, три наиболее широко используемых пакета программного обеспечения для анализа данных фМРТ имеют тонкие различия в реализации основных этапов предварительной обработки и анализа⁴²², что потенциально может приводить к различным результатам даже при одинаковых исходных данных. Причем эти различия в программном обеспечении могут оказывать разное влияние на результаты при разных условиях выполнения задачи⁴²³, версиях программного обеспечения⁴²⁴ и даже при разных конфигурациях оборудования и операционных систем⁴²⁵.

Недавнее знаковое исследование⁴⁰ проиллюстрировало масштабы проблемы получения воспроизводимых результатов в фМРТ-исследованиях. Один набор данных фМРТ был разослан 70 независимым исследовательским группам вместе с заранее оговоренным набором гипотез для проверки, в результате чего были получены три ключевых результата: а) не было хотя бы двух групп, использовавших один и тот же технологический процесс; б) степень согласия между группами была приблизительно посередине между чистой случайностью и полным согласием; и в) исследователи были в целом неточны в своих прогнозах относительно результатов, с «оптимистическим» уклоном в ожидании значимых результатов.

В связи с растущей осведомленностью об этих проблемах для будущих исследований были предложены по крайней мере три группы решений: а) использование стабильных, единообразных и открыто проаннотированных систем и платформ⁴²⁶⁻⁴³⁰; б) бенчмаркинг подходы к количественной оценке и отчетности об остаточной мере артефактов и изменчивости, присутствующих в конкретном наборе полученных данных⁴³¹⁻⁴³⁴; в) проведение «мультиверсионного» анализа, который подразумевает представление результатов множества аналитических подходов в рамках одной работы^{435,436}.

Экспериментальные ограничения, включающие малый размер и смещение выборок, также способствовали проблемам воспроизводимости и обобщаемости в фМРТ-исследованиях, как и вариативность выборок в разных иссле-

дованиях. Как было описано ранее, гетерогенность участников, использование небольших выборок и упор на сравнение «случай – контроль» привели к противоречивым результатам в данной области и затруднили выявление биомаркеров. Вместе с тем, переход к более крупным, разнообразным выборкам, глубокому фенотипированию и дименсиональному, а не категориальному подходу открывает большие перспективы.

Несмотря на то что фМРТ является неинвазивным методом, ее участники должны лежать неподвижно, часто в течение длительного периода времени, в шумном и замкнутом пространстве, что по своей сути ограничивает потенциальную выборку. Недавнее исследование выявило более низкие показатели тревожности у здоровых участников фМРТ-исследований в разных центрах, что свидетельствует о смещениях включения и самостоятельного отбора в выборки⁴³⁷. Это может привести к невозможности экстраполяции результатов исследования на всю популяцию.

Как было замечено, в клинических популяциях отмечается большее движение головы во время сканирования⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. Движение головы во время фМРТ ассоциировано с когнитивными показателями⁴³⁸ и IQ⁴³⁹. Соответственно, есть данные о том, что участники с более серьезными когнитивными и функциональными нарушениями чаще исключаются из исследования вследствие процедур контроля качества⁴⁴⁰, что препятствует анализу данных тех, кто, возможно, больше всего нуждается в новых подходах.

В клинических исследованиях нестабильное состояние и сопутствующие заболевания часто являются критериями исключения. Исследовать стационарных пациентов сложно, а еще сложнее включить в исследование тех, кто настолько болен, что их состояние требует принятия альтернативных клинических решений. Многие пациенты употребляют психоактивные вещества, и их часто исключают из исследований, поскольку эти вещества могут действовать на те же системы, что и само заболевание^{441,442}. Влияние антипсихотических препаратов на мозг также еще не до конца изучено^{443,444}, поэтому в исследованиях, включающих пациентов с медикаментозным лечением, они могут искажать картину⁴⁴⁵. Это ограничивает возможность обобщения результатов большинства фМРТ-исследований. Более того, достоверность отдельных когнитивных и клинических оценок, проводимых как в томографе, так и вне его, является еще одним критическим моментом, который может повлиять на надежность выявленных ассоциаций между мозгом и поведением⁴⁴⁶. фМРТ также является дорогостоящим методом и часто бывает недоступен в районах с низким уровнем доходов и в сельской местности, поэтому его потенциальная клиническая польза зависит от этих факторов и должна быть взвешена.

Помимо перечисленных технических и экспериментальных проблем, данная область также все чаще сталкивается с проблемами концептуальных рамок, лежащих в основе большинства традиционных нейровизуализационных исследований. Как уже отмечалось ранее, в большинстве фМРТ-исследований изучаются различия в функциональной связности между больными и контрольной группой, однако функциональная связность мозга – это многостороннее явление, которое в определенной степени может быть «движущейся мишенью». В то время как некоторые из ее аспектов неизменны для отдельного человека во времени и в разных условиях, другие компоненты не отличаются высокой надежностью в процессе тестирования⁴⁴⁷. В частности, средние коэффициенты внутриклассовой корреляции = 0,29), в то время как крупные внутрисетевые значения функциональной связности более стабильны⁴⁴⁸. Более того, функциональная связность динамически меняется в течение сеанса сканирования⁴⁴⁹, и эта динамическая изменчивость сама по себе является наследственным феноменом, который может влиять на когнитивные и психиатрические особенности⁴⁵⁰.

Вдобавок, хотя функциональная связность традиционно измерялась с использованием канонических границ для узловых областей (с разной степенью пространственного разрешения), недавно появилась тенденция к индивиду-

лизированному определению границ функциональной connectivity сети^{20,37,44,451-453}. Было продемонстрировано, что эти индивидуальные различия являются наследственными⁴⁵⁴, увеличивают статистическую силу взаимосвязей между мозгом и поведением^{48,383,455} и важны для понимания психопатологических состояний, в том числе шизофрении^{36,456}.

Аналогичным образом, в фМРТ-исследованиях активации при выполнении задач обычно используется косвенное предположение о существовании одного региона или набора регионов, лежащих в основе какого-либо функционального процесса (например, памяти или ингибирования ответа). Однако уже давно признано, что человеческий мозг может выполнять определенный набор задач, используя различные стратегии^{457,458}. Поэтому недавно было высказано предположение, что «комплексный» подход к взаимоотношениям мозга и поведения, позволяющий сопоставлять состояния мозга с поведением по схеме «многие к одному», будет более продуктивным, чем сравнение групп по активации отдельных областей⁴⁵⁹. Такой подход согласуется с недавним поиском подгрупп пациентов, имеющих схожий «биотип» – т.е. модель общей организации мозга может выявить подгруппы пациентов с различной патофизиологией^{355,460-463}. Важно также отметить, что неканонические паттерны функциональных сетей могут быть отмечены соответствующими демографическими и клиническими различиями, которые не следует игнорировать⁴⁶⁴. Эти недавние изменения в концептуальных рамках фМРТ-исследований при шизофрении более подробно обсуждаются в следующем разделе.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

В каждом разделе данной статьи рассматривается эволюция подходов, методов и стратегий фМРТ-исследований при шизофрении (краткое изложение см. в табл. 1). Например, первоначальные исследования начинались с небольших выборок, в которых пациенты с хроническим течением заболевания сравнивались со здоровыми людьми. В отличие от этого, современные исследования чаще всего включают людей на ранних стадиях заболевания (в том числе людей с КВР) и могут использовать консорциумные подходы, для увеличения размера выборки. Разделы данной статьи имеют историческую последовательность, начиная с диагностических подходов «случай – контроль» для выявления групповых различий и заканчивая недавними попытками использовать фМРТ для персонализированного лечения в парадигме прецизионной медицины, например, индивидуально-направленной нейростимуляции. В заключительном разделе собраны воедино аспекты каждого из предыдущих разделов с перспективой на будущее.

В области диагностики первоначальный энтузиазм вызвали исследования с небольшим объемом выборки, показавшие явные различия между пациентами и непсихиатрическими контрольными группами с помощью фМРТ. Например, несколько исследований продемонстрировали сниженную префронтальную активацию у людей с шизофренией при выполнении задачи «N-назад» для исследования рабочей памяти⁴⁶⁵. Однако концептуальные проблемы, связанные с гетерогенностью, были очевидны даже в этих ранних исследованиях, некоторые из которых демонстрировали повышенную префронтальную активацию, объясняемую «кортикальной неэффективностью», когда пациенты могли использовать больше префронтальных ресурсов, несмотря на более низкую точность⁴⁶⁶. Следует отметить, что еще в 1998 году¹⁹⁷ на очень небольшой выборке были изучены карты активации на индивидуальном уровне, и авторы данного исследования пришли к следующему выводу: «У пяти из шести пациентов, включая двух, не принимавших нейролептики, не была выявлена активация ДЛПФК. Кроме того, наблюдалась тенденция к избыточной активации теменной коры. Хотя авторы приписали большую часть этой вариативности движению (что отчасти может быть верно), они были достаточно проницательны, поскольку ни один пациент не использует абсолютно одинаковый набор вокселей (областей/сетей мозга) для выполне-

ния задачи во время сканирования⁴⁵⁹. Эти результаты не актуализировались в течение почти 20 лет, поскольку шаблоном подавляющего большинства исследований было сравнение «случай – контроль», за которым в некоторых случаях следовало проведение сопоставления мозга с поведением и выполнением задачи для областей, демонстрирующих межгрупповые различия. Работы, появившиеся за последние пять лет, существенно изменили наше представление о гетерогенности активации мозга и сетевых связях у разных людей, обеспечив потенциальный план дальнейших действий.

С увеличением объемов выборок и применением статистических подходов, основанных на данных, становится все более очевидным, что существуют относительно разные паттерны активации среди подгрупп пациентов. В то же время эти паттерны могут не отличаться, если взять пациентов с шизофренией и сравнить их с непсихиатрическими контрольными группами или с другими диагностическими группами, например, с биполярным расстройством. Например, в задачах, связанных с социальным познанием, анализ данных, направленный на выявление гетерогенности, показал, что подгруппы пациентов используют разные области мозга (и, возможно, нейронные стратегии) для выполнения одной и той же задачи по имитации мимики во время сканирования²¹. Однако непсихиатрические контрольные группы также использовали тот же диапазон сетей/стратегий, и не было никакой разницы в частоте пациентов или непсихиатрических контрольных групп в каждой группе, определяемой стратегией. Тем не менее, была обнаружена связь между использованием стратегий/сетей и социальными когнитивными функциями: участники из «деактивирующей» группы продемонстрировали более высокие показатели по сравнению с людьми из «гиперактивирующей» и «промежуточной» групп. Дополнительные исследования на более крупных выборках (например, в рамках проекта Human Connectome Project) показывают, что связь между выявляемым с помощью фМРТ использованием сети в зависимости от задачи и поведенческими показателями в различных когнитивных задачах может быть разделена на несколько измерений¹⁹. Тем не менее, измерительная позиция каждого отдельного участника может меняться в зависимости от задачи.

Означает ли это, что межгрупповые сравнения (т.е. шизофрения против непсихиатрического контроля) неинформативны? Последние данные свидетельствуют о том, что при достаточно большом объеме выборки, полученной из нескольких центров, некоторые результаты с небольшими размерами эффектов все же достигают уровня статистической достоверности. Например, при использовании фМРТ покоя похоже, что различия в кортико-стриато-таламо-кортикальных сетях действительно имеются при сравнении пациентов с шизофренией с контрольной группой¹²⁸. В то же время в каждой группе существует индивидуальная вариативность, и учет индивидуальной топографии сетей отдельных испытуемых может усилить результаты⁴⁴. Также вероятно, что надежность этих результатов может быть повышена за счет использования более высокоуровневых фМРТ-исследований (например, последовательности мульти-эхо) с большей продолжительностью. Действительно, повторные сеансы могут иметь наибольшую ценность для получения более точного функционального картирования на индивидуальном уровне. В частности, 10-минутные данные, полученные с использованием последовательности мульти-эхо в лонгитудном исследовании с повторными измерениями, обеспечили более высокую ретестовую надежность, чем 30-минутные данные, полученные с использованием последовательности сингл-эхо из независимых баз данных⁴⁰³.

Набор очень больших выборок (тысячи человек) для проведения кросс-секционных анализов групп или корреляций между мозгом и поведением очень дорог и может дать лишь результаты с крайне скромным размером эффекта⁴⁹. Кроме того, результаты таких исследований неприменимы на уровне отдельных пациентов. Таким образом, вместо исследования 1000 пациентов, прошедших однократное сканирование, более плодотворным может оказаться исследование 100 пациентов, прошедших сканирование по 10 раз. Лонгитудные исследования могут дать результаты со

Таблица 1. Сводка исследований функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при шизофрении

Достижения	Сложности	
<p>Диагностические маркеры</p>	<p>Анализ функциональной нейровизуализации развивался от региональных подходов к глобальной связности, включая расширенные анализы для более полной характеристики ключевых патофизиологических маркеров шизофрении и клинического высокого риска. Методы машинного обучения предоставляют многообещающие возможности для анализа гетерогенности и прогнозирования перехода от клинического высокого риска к психозу.</p>	<p>Несмотря на множество фМРТ, основанных на исследованиях «случай – контроль», результаты противоречивы, и поиск клинически значимых маркеров функциональной визуализации шизофрении продолжается. Гетерогенность среди людей с шизофренией и здоровых контрольных групп может препятствовать открытию диагностических биомаркеров, а небольшие выборки, собранные в едином месте, ограничивают возможность обобщаемости результатов.</p>
<p>Маркеры негативных симптомов</p>	<p>В ходе фМРТ-исследований ранней и хронической шизофрении были выявлены потенциальные нейромаркеры негативных симптомов, которые могут различаться в зависимости от структуры симптомов, что подчеркивает важность разграничения симптомов при изучении их нейронной основы.</p>	<p>Негативные симптомы являются одним из основных факторов, определяющих низкие функциональные исходы при шизофрении, который не поддается эффективному лечению, однако лишь немногие исследования функциональной нейровизуализации были посвящены этой проблеме, а различные интерпретации негативных симптомов могут искажать результаты.</p>
<p>Маркеры когнитивного дефицита</p>	<p>Конкретные нейронные сети были связаны с несоциальными и социальными когнитивными нарушениями при шизофрении, а недавний размерный анализ показал, что паттерны нейронной активации во время когнитивной обработки могут быть связаны с когнитивными показателями, а не с диагнозом среди больных шизофренией и здоровых людей.</p>	<p>Противоречия в функциональных нейронных коррелятах показателей когнитивной деятельности, вероятно, частично объясняются вариативностью когнитивных способностей, а также их концептуализацией и измерением.</p>
<p>фМРТ в отношении лечения: ответ/резистентность, механизмы и терапевтическая направленность</p>	<p>фМРТ позволила выяснить потенциальные маркеры и механизмы реакции на лечение благодаря анализу до и после приема антипсихотиков, психотерапии и психосоциальных вмешательств, а также нейростимуляции. Например, функциональная связность стриатума в состоянии покоя стала потенциальным маркером реакции на антипсихотическое лечение. Использование функциональной визуализации для управления процедурами нейростимуляции – такими как DBS, rTMS и tDCS – позволяет точно воздействовать на зоны, связанные с симптомами, а последние достижения в области индивидуализированного воздействия могут оптимизировать выбор мишеней и ответ на лечение.</p>	<p>Механизмы действия многих терапевтических агентов при шизофрении плохо изучены. Выявлению терапевтических мишеней препятствует гетерогенность симптомов, которая, вероятно, связана с несколькими основными патологическими механизмами и обуславливает различия в показателях ответа.</p>
<p>фМРТ и подходы к изучению гетерогенности на основе данных</p>	<p>Гетерогенность при шизофрении может быть лучше охарактеризована с помощью размерных или более индивидуализированных, а не категориальных подходов, включая линейные модели для картирования взаимосвязей между мозгом и поведением, биотипирование на основании кластеризации данных и усовершенствованные многомерные методы для выявления отличительных и общих нейронных свойств с другими психическими расстройствами.</p>	<p>Неясно, как лучше всего количественно оценить или классифицировать гетерогенность (например, биотипы в сравнении с размерными подходами), и как применить полученные гетерогенные результаты в клинической практике.</p>
<p>Методологические соображения и достижения</p>	<p>Совместные исследования и консорциумы способствовали объединению крупных и разнообразных наборов данных нейровизуализации и совместному использованию аналитических механизмов, обеспечивая международное представительство, повышение статистической мощности и стандартизацию, а также повышение надежности и обобщенности. Усовершенствованные последовательности получения изображений, персонализированные подходы к обработке данных и картирование индивидуальной функциональной топографии с помощью глубокого фенотипирования открывают возможности для решения проблемы индивидуальной гетерогенности с помощью прецизионной фМРТ.</p>	<p>Для того чтобы учесть индивидуальную вариативность организации головного мозга и профилей связности, а также изменения, связанные с состоянием мозга, необходимы более совершенные методики измерений.</p>

DBS – глубокая стимуляция мозга, rTMS – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция; tDCS – транскраниальная стимуляция постоянного тока.

значительно большим размером эффекта, чем кросс-секционные. Так, недавний метаанализ показал, что в лонгитюдных исследованиях размер эффекта может быть на 290% больше⁴⁶⁷. На индивидуальном уровне данные, направленные на выявление персонализированных особенностей работы мозга, показывают, что даже шести сканирований может быть достаточно для надежной идентификации каждого человека⁴⁶⁸.

Такие продольные подходы также могут дать возможность заняться решением важных клинических вопросов в лечении шизофрении, что согласуется с принципом прецизионной медицины, который успешно применяется в других специальностях, помимо психиатрии. Одним из важнейших клинических вопросов в лечении шизофрении является прогноз – результаты лечения пациентов очень вариабельны, и до 40 % пациентов в конечном итоге классифици-

руются как резистентные к лечению. В связи с этим особый интерес представляет возможность определения с помощью фМРТ вероятности того, что данный пациент ответит на стандартные методы лечения или будет нуждаться в клоzapине. В краткосрочных клинических испытаниях или в обсервационных исследованиях, изучающих долгосрочную клиническую, когнитивную или функциональную динамику, визиты исследования могут быть совмещены с проведением МРТ. Важно отметить, что это не будет требоваться бесконечно. Вполне вероятно, что конечное число траекторий функциональных карт мозга соответствует определенным клиническим траекториям или профилям ответа на терапию. Если в ходе крупномасштабного проспективного исследования удастся выявить эти профили, то в последующих клинических исследованиях для определения профиля пациента может потребоваться всего одно

или два сканирования для принятия клинических решений. Например, на ранних стадиях психоза состояние некоторых пациентов быстро улучшается, и они могут вернуться к работе или учебе, в то время как другие испытывают значительные трудности, могут быть повторно госпитализированы или нуждаются в более интенсивном комплексном лечении. Наличие такой информации в течение первых нескольких недель оказания помощи в рамках программы лечения раннего психоза позволило бы более эффективно использовать ограниченные ресурсы для тех пациентов, которые нуждаются в этом больше всего.

Оставаясь на индивидуальном уровне, знание конкретного набора сетей, которые пациент использовал во время выполнения задачи, или его/ее индивидуализированный профиль функциональной связности может служить важной информацией для таргетирования нейростимуляции. Например, более персонализированные мишени ассоциированы с большим улучшением показателей памяти^{299,469} и депрессивных симптомов³¹⁹. Таким образом, нацеливание на среднее групповое значение пиковой связности может привести к максимальной эффективности лечения для определенной подгруппы людей, но не для всех остальных. В настоящее время финансируемые клинические испытания направлены на определение того, может ли фМРТ быть клинически полезной для улучшения прицельности нейростимуляции, направленной на когнитивную деятельность, негативные симптомы и/или депрессивные симптомы у людей с шизофренией. Если окажется, что это полезно, то персонализированная интервенционная психиатрия, опирающаяся на визуализацию, может стать реальностью, объединив прецизионную и персонализированную медицину в одно целое³².

Вместе с тем, если данная область все больше и больше будет двигаться в сторону индивидуализированных подходов, для нас обязательно быть добросовестными и справедливыми в отношении того, кого мы исследуем. В настоящее время семь групп пациентов с шизофренией недостаточно представлены в фМРТ-исследованиях. Наиболее тяжелобольные пациенты, некоторые из которых не могут дать информированное согласие, значительно недопредставлены в исследованиях. Комитеты по этике, правозащитники пациентов, клиницисты и исследователи должны сотрудничать, чтобы изменить ситуацию. В других областях медицины в клинических испытаниях часто участвуют те, кто больше всего нуждается. Кроме того, женщины недостаточно представлены в исследованиях шизофрении⁴⁷⁰, что частично объясняется половыми различиями в распространенности тяжести заболевания. Однако исследования в области женского здоровья, в целом, финансируются недостаточно⁴⁷¹, поэтому необходимо приложить больше усилий для привлечения женщин с шизофренией к исследованиям фМРТ, и в частности к клиническим испытаниям с использованием фМРТ. Кроме того, в исследованиях недостаточно представлены люди, принадлежащие к этническим и расовым меньшинствам⁴⁷². Обнадеживает тот факт, что финансирующие организации прилагают усилия для обеспечения и продвижения возможностей для проведения более инклюзивных исследований и требуют обоснования набора образцов, связанных как с этно-расовым, так и с половым/гендерным разнообразием. Наконец, в наших выборках необходимо учитывать возрастное разнообразие: например, подростки, подверженные риску развития шизофрении, могут иметь функциональные признаки, которые меняются в течение жизни.

Конечный вопрос заключается в том, может ли фМРТ быть клинически полезной в лечении пациентов с шизофренией. В ранних клинических руководствах предлагалось, что нейровизуализация должна быть частью рутинной практики при первом эпизоде психоза, чтобы выявить возможные «органические» причины. Однако любые преимущества фМРТ в значительной степени не связаны с редкими, потенциально идентифицируемыми причинами психоза. Вместо этого исследования фМРТ должны быть направлены на принятие потенциально действенных клинических решений, которые являются рутинными в лечении шизофрении – например, какие лекарства следует назна-

чить, если фМРТ-сканирование показывает признаки резистентности к традиционным антипсихотикам, или есть ли вероятность того, что у данного пациента будут стойкие функциональные нарушения – на основании ранних данных нейровизуализации, что потребует использования значительных психосоциальных ресурсов. В таких случаях экономические затраты на фМРТ, а в некоторых случаях и трудности, связанные с поездкой в центр для пациента, проживающего в более отдаленном районе, могут оказаться оправданными. Будущие оценки полезности фМРТ в прогностических исследованиях и исследованиях ответа на лечение могут включать анализ экономики здравоохранения для достижения ощутимого влияния на клиническую практику.

БЛАГОДАРНОСТИ

A. N. Voineskos финансируется из средств US National Institute of Mental Health (NIMH), Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Canada Foundation for Innovation, National Sciences and Engineering Research Council of Canada, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) Foundation, и University of Toronto; C. Hawco – NIMH, CIHR и CAMH Foundation; N.H. Neufeld при поддержке Brain and Behavior Research Foundation (BBRF), CIHR, Physicians' Services Incorporated Foundation, Labatt Family Network for Research on the Biology of Depression, University of Toronto, и Alternative Funding Plan for the Academic Health Sciences Centres of Ontario; S. H. Ameis при поддержке NIMH, CIHR, University of Toronto, Autism Speaks Canada и CAMH Foundation; A. Anticevic при поддержке the US National Institutes of Health и Simons Foundation Autism Research Initiative; E.W. Дики при поддержке BBRF, NIMH, CIHR и CAMH Foundation; J. Gallucci при поддержке University of Toronto; K. Cadenhead, J.A. Turner, A. Lahti, A.K. Malhotra, D. Öngür, T. Lencz и D.K. Sarpal при поддержке NIMH; L.D. Oliver при поддержке BBRF.

Перевод: Темирсултанова Деши Абдулазисовна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Потанин Сергей Сергеевич, г. Москва

Библиография

1. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e1-9.
2. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:251-9.
3. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
4. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC et al. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1105-13.
5. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG et al. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:376-84.
6. Yu Q, Allen EA, Sui J et al. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem* 2012;12:2415-25.
7. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 2017;20:365-77.
8. Parkes L, Satterthwaite TD, Bassett DS. Towards precise resting-state fMRI biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. *Curr Opin Neurobiol* 2020;65:120-8.
9. Mwanisya TE, Hu A, Li Y et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2017;189:9-18.
10. Fusar-Poli P. Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:106-12.
11. Turner JA. The rise of large-scale imaging studies in psychiatry. *Giga-science* 2014;3:29.
12. van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016;21:547-53.

13. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A et al. ENIGMA and the individual: predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage* 2017;145(Pt. B):389-408.
14. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
15. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:543-58.
16. Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA et al. Neural correlates of schizophrenia negative symptoms: distinct subtypes impact dissociable brain circuits. *Mol Neuropsychiatry* 2015;1:191-200.
17. Gallucci J, Pomarol-Clotet E, Voineskos AN et al. Longer illness duration is associated with greater individual variability in functional brain activity in schizophrenia, but not bipolar disorder. *Neuroimage Clin* 2022;36:103269.
18. Gallucci J, Tan T, Schifani C et al. Greater individual variability in functional brain activity during working memory performance in schizophrenia spectrum disorders (SSD). *Schizophr Res* 2022;248:21-31.
19. Hawco C, Dickie EW, Jacobs G et al. Moving beyond the mean: subgroups and dimensions of brain activity and cognitive performance across domains. *Neuroimage* 2021;231:117823.
20. Gratton C, Laumann TO, Nielsen AN et al. Functional brain networks are dominated by stable group and individual factors, not cognitive or daily variation. *Neuron* 2018;98:439-52.e5.
21. Hawco C, Buchanan RW, Calarco N et al. Separable and replicable neural strategies during social brain function in people with and without severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2019;176:521-30.
22. Guimond S, Lepage M. Cognitive training of self-initiation of semantic encoding strategies in schizophrenia: a pilot study. *Neuropsychol Rehabil* 2016;26:464-79.
23. Hawco C, Armony JL, Lepage M. Neural activity related to self-initiating elaborative semantic encoding in associative memory. *Neuroimage* 2013;67:27382.
24. Oliver LD, Hawco C, Homan P et al. Social cognitive networks and social cognitive performance across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy control participants. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:1202-14.
25. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
26. Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T et al. Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1146-55.
27. Kaczurkin AN, Moore TM, Sotiras A et al. Approaches to defining common and dissociable neurobiological deficits associated with psychopathology in youth. *Biol Psychiatry* 2020;88:51-62.
28. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
29. Tamminga CA, Clementz BA, Pearlson G et al. Biotyping in psychosis: using multiple computational approaches with one data set. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:143-55.
30. Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:935-46.
31. Chan NK, Kim J, Shah P et al. Resting-state functional connectivity in treatment response and resistance in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2019;211:10-20.
32. Oliver LD, Hawco C, Viviano JD et al. From the group to the individual in schizophrenia spectrum disorders: biomarkers of social cognitive impairments and therapeutic translation. *Biol Psychiatry* 2022;91:699-708.
33. Cash RFH, Weigand A, Zalesky A et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biol Psychiatry* 2021;90:689-700.
34. Uğurbil K, Xu J, Auerbach EJ et al. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:80-104.
35. Kundu P, Voon V, Balchandani P et al. Multi-echo fMRI: a review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *Neuroimage* 2017; 154:59-80.
36. Gratton C, Kraus BT, Greene DJ et al. Defining individual-specific functional neuroanatomy for precision psychiatry. *Biol Psychiatry* 2020;88:28-39.
37. Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW et al. Precision functional mapping of individual human brains. *Neuron* 2017;95:791-807.e7.
38. Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods* 2019;16:111-6.
39. Waller L, Erk S, Pozzi E et al. ENIGMA HALFPipe: interactive, reproducible, and efficient analysis for resting-state and task-based fMRI data. *Hum Brain Mapp* 2022;43:2727-42.
40. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature* 2020;582:84-8.
41. McIntosh AR. Comparison of canonical correlation and partial least squares analyses of simulated and empirical data. *arXiv* 2022;2107.06867.
42. Kovacevic N, Abdi H, Beaton D et al. Revisiting PLS resampling: comparing significance versus reliability across range of simulations. In: Abdi H, Chin W, Esposito Vinzi V et al (eds). *New perspectives in partial least squares and related methods*. New York: Springer, 2013:159-70.
43. Anzellotti S, Coutanche MN. Beyond functional connectivity: investigating networks of multivariate representations. *Trends Cogn Sci* 2018;22:258-69.
44. Dickie EW, Ameis SH, Shahab S et al. Personalized intrinsic network topography mapping and functional connectivity deficits in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2018;84:278-86.
45. Dickie EW, Anticevic A, Smith DE et al. Ciftify: a framework for surface-based analysis of legacy MR acquisitions. *Neuroimage* 2019;197:818-26.
46. Botvinik-Nezer R, Wager TD. Reproducibility in neuroimaging analysis: challenges and solutions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2023;8: 780-8.
47. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013;11:126.
48. Kraus B, Zinbarg R, Braga R et al. Insights from personalized models of brain and behavior for identifying biomarkers in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;152:105259.
49. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature* 2022;603:654-60.
50. Gratton C, Nelson SM, Gordon EM. Brain-behavior correlations: two paths to ward reliability. *Neuron* 2022;110:1446-9.
51. Michon KJ, Khammash D, Simmonite M et al. Person-specific and precision neuroimaging: current methods and future directions. *Neuroimage* 2022;263: 119589.
52. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425-62.
53. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1159-66.
54. Carter CS, Mintun M, Nichols T et al. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-5.
55. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
56. Clegghorn JM, Garnett ES, Nahmias C et al. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:56270.
57. Gottschalk LA, Fronczek J, Abel L et al. The relationship between social alienation and disorganized thinking in normal subjects and localized cerebral glucose metabolic rates assessed by positron emission tomography. *Compr Psychiatry* 1992;33:332-41.
58. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
59. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1994;2:189-210.
60. Carter CS, MacDonald AW 3rd, Ross LL et al. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1423-8.
61. Wible CG, Kubicki M, Yoo SS et al. A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:93843.

62. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997;154:1676-82.
63. Gur RE, McGrath C, Chan RM et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1992-9.
64. Keedy SK, Ebens CL, Keshavan MS et al. Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Res* 2006;146:199-211.
65. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-22.
66. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.
67. Heckers S, Rauch SL, Goff D et al. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1:318-23.
68. Ragland JD, Gur RC, Valdez J et al. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1004-15.
69. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:676-82.
70. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
71. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:253-8.
72. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:379-86.
73. Schneider M, Walter H, Moessnang C et al. Altered DLPFC-hippocampus connectivity during working memory: independent replication and disorder specificity of a putative genetic risk phenotype for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:1114-22.
74. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002;51:1008-11.
75. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:1092-9.
76. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex* 2014;24:311630.
77. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450-7.
78. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89-97.
79. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007;33:1004-12.
80. Pankow A, Deserno L, Walter M et al. Reduced default mode network connectivity in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2015;165:90-3.
81. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106: 1279-84.
82. Zhou Y, Liang M, Tian L et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007;97:194-205.
83. Hu ML, Zong XF, Mann JJ et al. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2017;33:73-84.
84. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1110-24.
85. Dong D, Wang Y, Chang X et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophr Bull* 2018;44:168-81.
86. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2010;1:446-59.
87. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19:1273-302.
88. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C et al. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull* 2015; 41:144-53.
89. Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.
90. Zhou Y, Zeidman P, Wu S et al. Altered intrinsic and extrinsic connectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2018;17:704-16.
91. Uscătescu LC, Kronbichler L, Stelzig-Schöler R et al. Effective connectivity of the hippocampus can differentiate patients with schizophrenia from healthy controls: a spectral DCM approach. *Brain Topogr* 2021;34:762-78.
92. Sabarodien K, Razi A, Chopra S et al. Frontostriathalamic effective connectivity and dopaminergic function in the psychosis continuum. *Brain* 2023;146:372-86.
93. Xiao B, Wang S, Liu J et al. Abnormalities of localized connectivity in schizophrenia patients and their unaffected relatives: a meta-analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:467-75.
94. Qiu X, Xu W, Zhang R et al. Regional homogeneity brain alterations in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2021;18:709-17.
95. Cai M, Wang R, Liu M et al. Disrupted local functional connectivity in schizophrenia: an updated and extended meta-analysis. *Schizophrenia* 2022;8:93.
96. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 1998;6:16088.
97. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD et al. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14:140-51.
98. Camchong J, MacDonald AW 3rd, Bell C et al. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:640-50.
99. Littow H, Huossa V, Karjalainen S et al. Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia – A whole-brain-resting-state ICA study. *Front Psychiatry* 2015;6:26.
100. Chang X, Shen H, Wang L et al. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res* 2014;1562:87-99.
101. Orliac F, Naveau M, Joliot M et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:74-80.
102. Li S, Hu N, Zhang W et al. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Front Psychiatry* 2019;10:482.
103. Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:113-40.
104. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.
105. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2014;24:32-48.
106. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 2010;30:9477-87.
107. Tomasi D, Volkow ND. Mapping small-world properties through development in the human brain: disruption in schizophrenia. *PLoS One* 2014;9: e96176.
108. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C et al. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012;62:2296-314.
109. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Cabral C et al. Aberrant functional whole-brain network architecture in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S13-21.
110. Damaraju E, Allen EA, Belger A et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2014;5:298-308.
111. Miller RL, Yaesoubi M, Turner JA et al. Higher dimensional meta-state analysis reveals reduced resting fMRI connectivity dynamism in schizophrenia patients. *PLoS One* 2016;11:e0149849.

112. Rabany L, Brocke S, Calhoun VD et al. Dynamic functional connectivity in schizophrenia and autism spectrum disorder: convergence and classification. *Neuroimage Clin* 2019;24:101966.
113. Du Y, Pearson GD, Yu Q et al. Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: a dynamic connectivity approach. *Schizophr Res* 2016;170:55-65.
114. Weber S, Johnsen E, Kroken RA et al. Dynamic functional connectivity patterns in schizophrenia and the relationship with hallucinations. *Front Psychiatry* 2020;11:227.
115. Brandl F, Avram M, Weise B et al. Specific substantial dysconnectivity in schizophrenia: a transdiagnostic multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2019; 85:573-83.
116. Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearson GD et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1265-75.
117. Jiang JB, Cao Y, An NY et al. Magnetic resonance imaging-based connectomics in first-episode schizophrenia: from preclinical study to clinical translation. *Front Psychiatry* 2020;11:565056.
118. Steardo L Jr, Carbone EA, de Filippis R et al. Application of support vector machine on fMRI data as biomarkers in schizophrenia diagnosis: a systematic review. *Front Psychiatry* 2020;11:588.
119. Yan W, Plis S, Calhoun VD et al. Discriminating schizophrenia from normal controls using resting state functional network connectivity: a deep neural network and layer-wise relevance propagation method. Presented at the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) 27th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing, Tokyo, September 2017.
120. Pinaya WHL, Gadelha A, Doyle OM et al. Using deep belief network modelling to characterize differences in brain morphometry in schizophrenia. *Sci Rep* 2016;6:38897.
121. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls. *Neuroimage* 2017;145(Pt. B): 137-65.
122. Orban P, Dansereau C, Desbois L et al. Multisite generalizability of schizophrenia diagnosis classification based on functional brain connectivity. *Schizophr Res* 2018;192:167-71.
123. Meng X, Iraj A, Fu Z et al. Multi-model order spatially constrained ICA reveals highly replicable group differences and consistent predictive results from resting data: a large N fMRI schizophrenia study. *Neuroimage Clin* 2023;38:103434.
124. Li Z, Li W, Wei Y et al. Deep learning based automatic diagnosis of first-episode psychosis, bipolar disorder and healthy controls. *Comput Med Imaging Graph* 2021;89:101882.
125. Yan W, Zhao M, Fu Z et al. Mapping relationships among schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: a deep classification and clustering framework using fMRI time series. *Schizophr Res* 2022;245:141-50.
126. Li A, Zalesky A, Yue W et al. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nat Med* 2020;26:558-65.
127. Ma X, Yang WFZ, Zheng W et al. Neuronal dysfunction in individuals at early stage of schizophrenia, a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res* 2023; 322:115123.
128. Collin G, Seidman LJ, Keshavan MS et al. Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. *Mol Psychiatry* 2020;25:2431-40.
129. Vieira S, Gong QY, Pinaya WHL et al. Using machine learning and structural neuroimaging to detect first episode psychosis: reconsidering the evidence. *Schizophr Bull* 2020;46:17-26.
130. Yassin W, Nakatani H, Zhu Y et al. Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. *Transl Psychiatry* 2020;10:278.
131. Zhu Y, Nakatani H, Yassin W et al. Application of a machine learning algorithm for structural brain images in chronic schizophrenia to earlier clinical stages of psychosis and autism spectrum disorder: a multiprotocol imaging dataset study. *Schizophr Bull* 2022;48:563-74.
132. Shim G, Oh JS, Jung WH et al. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct* 2010;6:58.
133. Fryer SL, Woods SW, Kiehl KA et al. Deficient suppression of default mode regions during working memory in individuals with early psychosis and at clinical high-risk for psychosis. *Front Psychiatry* 2013;4:92.
134. Clark SV, Mittal VA, Bernard JA et al. Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. *Schizophr Res* 2018;193:244-50.
135. Anticevic A, Haut K, Murray JD et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:882-91.
136. Cao H, Chén OY, Chung Y et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* 2018;9:3836.
137. Dandash O, Fornito A, Lee J et al. Altered striatal functional connectivity in subjects with an at-risk mental state for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:904-13.
138. Colibazzi T, Horga G, Wang Z et al. Neural dysfunction in cognitive control circuits in persons at clinical high-risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1241-50.
139. Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci* 2014;8:74.
140. Wotruba D, Michels L, Buechler R et al. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:1095-104.
141. Zhu F, Liu Y, Liu F et al. Functional asymmetry of thalamocortical networks in subjects at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:519-28.
142. Jung WH, Jang JH, Shin NY et al. Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e51975.
143. Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Cerebello-thalamo-cortical networks predict positive symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Neuroimage Clin* 2017;14:622-8.
144. Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. *Schizophr Res* 2012;142:77-82.
145. Wang C, Ji F, Hong Z et al. Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRIKS study. *Psychol Med* 2016;46:2771-83.
146. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
147. Collin G, Nieto-Castanon A, Shenton ME et al. Brain functional connectivity data enhance prediction of clinical outcome in youth at risk for psychosis. *Neuroimage Clin* 2020;26:102108.
148. Wang C, Lee J, Ho NF et al. Large-scale network topology reveals heterogeneity in individuals with at risk mental state for psychosis: findings from the Longitudinal Youth-At-Risk Study. *Cereb Cortex* 2018;28:4234-43.
149. Cao H, Chung Y, McEwen SC et al. Progressive reconfiguration of resting-state brain networks as psychosis develops: preliminary results from the North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) consortium. *Schizophr Res* 2020;226:30-7.
150. Chén OY, Cao H, Phan H et al. Identifying neural signatures mediating behavioral symptoms and psychosis onset: high-dimensional whole brain functional mediation analysis. *Neuroimage* 2021;226:117508.
151. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
152. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41-51.
153. Greenwood KE, Landau S, Wykes T. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr Bull* 2005;31:910-21.
154. Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD et al. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1 and 4-year prospective study. *Schizophr Bull* 2005;31:167-74.
155. Milev P, Ho BC, Arndt S et al. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506.
156. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations

- with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.
157. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33:1013-22.
 158. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-47.
 159. Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:5-9.
 160. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-86.
 161. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
 162. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:63-72.
 163. Gao J, Tang X, Wang C et al. Aberrant cerebellar neural activity and cerebro-cerebellar functional connectivity involving executive dysfunction in schizophrenia with primary negative symptoms. *Brain Imaging Behav* 2020;14:86980.
 164. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-23.
 165. Hare SM, Ford JM, Mathalon DH et al. Salience-default mode functional network connectivity linked to positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:892-901.
 166. Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I et al. Cerebellar-prefrontal network connectivity and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2019;176:51220.
 167. Shukla DK, Chiappelli JJ, Sampath H et al. Aberrant frontostriatal connectivity in negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:1051-9.
 168. Abram SV, Wisner KM, Fox JM et al. Fronto-temporal connectivity predicts cognitive empathy deficits and experiential negative symptoms in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1111-24.
 169. Choi SY, Ha M, Choi S et al. Altered intrinsic cerebellar-cerebral functional connectivity is related to negative symptoms in patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2023;252:56-63.
 170. Vanes LD, Mouchlianitis E, Patel K et al. Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. *Sci Rep* 2019;9:14444.
 171. Moura BM, van Rooijen G, Schirmbeck F et al. A network of psychopathological, cognitive, and motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2021;47:915-26.
 172. Chang WC, Wong CSM, Or PCF et al. Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. *Psychol Med* 2020;50: 2019-27.
 173. Oliver LD, Haltigan JD, Gold JM et al. Lower- and higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: relationship with neurocognition and functional outcome. *Schizophr Bull* 2019;45:629-38.
 174. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C et al. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:212-9.
 175. Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res* 2011;125:161-8.
 176. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997;11:437-46.
 177. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
 178. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:1-21.
 179. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:532-42.
 180. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2014;171:91101.
 181. Catalan A, Salazar de Pablo G, Aymerich C et al. Neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:859-67.
 182. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl. 2):S33-40.
 183. Hedges EP, Dickson H, Tognin S et al. Verbal memory performance predicts remission and functional outcome in people at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res Cogn* 2022;28:100222.
 184. Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:93108.
 185. Watson AJ, Harrison L, Preti A et al. Cognitive trajectories following onset of psychosis: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;221:714-21.
 186. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:620-31.
 187. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.
 188. Kohler CG, Walker JB, Martin EA et al. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2010;36:1009-19.
 189. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
 190. Mancuso F, Horan WP, Kern RS et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res* 2011;125:143-51.
 191. Mehta UM, Thirthalli J, Bhagyavathi HD et al. Similar and contrasting dimensions of social cognition in schizophrenia and healthy subjects. *Schizophr Res* 2014;157:70-7.
 192. Riedel P, Horan WP, Lee J et al. The factor structure of social cognition in schizophrenia: a focus on replication with confirmatory factor analysis and machine learning. *Clin Psychol Sci* 2021;9:38-52.
 193. Mehta UM, Thirthalli J, Subbakrishna DK et al. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;148:3-11.
 194. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez MdG et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.
 195. Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.
 196. van Donkersgoed RJM, Wunderink L, Nieboer R et al. Social cognition in individuals at ultra-high risk for psychosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0141075.
 197. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:186-96.
 198. Barch DM, Carter CS, Braver TS et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:280-8.
 199. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006;20:497-510.
 200. Kraguljac NV, Srivastava A, Lahti AC. Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. *Behav Sci* 2013;3:330-47.
 201. Wu D, Jiang T. Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. *Brain Imaging Behav* 2020;14:97180.
 202. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
 203. Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019;131:104353.
 204. Dutt A, Tseng HH, Fonville L et al. Exploring neural dysfunction in "clinical high risk" for psychosis: a quantitative review of fMRI studies. *J Psychiatr Res* 2015;61:122-34.

205. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:316-38.
206. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 2012;16:27-34.
207. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005;60:229-42.
208. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:108-20.
209. Khalil M, Hollander P, Raucher-Chéné D et al. Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:37-49.
210. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.
211. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.
212. Alcalá-López D, Voegeley K, Binkofski F et al. Building blocks of social cognition: mirror, mentalize, share? *Cortex* 2019;118:4-18.
213. Oliver LD, Vieira JB, Neufeld RWJ et al. Greater involvement of action simulation mechanisms in emotional vs cognitive empathy. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018;13:367-80.
214. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol* 2009;60:653-70.
215. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:341-9.
216. Bzdok D, Schilbach L, Voegeley K et al. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct* 2012;217:783-96.
217. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5497-502.
218. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2313-35.
219. Schurz M, Radua J, Aichhorn M et al. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:9-34.
220. Schurz M, Maliske L, Kanske P. Cross-network interactions in social cognition: a review of findings on task related brain activation and connectivity. *Cortex* 2020;130:142-57.
221. Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1240-50.
222. Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:136-45.
223. Jáni M, Kašpárek T. Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis of neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(Suppl. 3):S86-96.
224. Weng Y, Lin J, Ahorsu DK et al. Neuropathways of theory of mind in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104625.
225. Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of theory of mind and empathy in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020;120:163-74.
226. Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. *Front Psychiatry* 2021;12:634015.
227. Fiorito AM, Aleman A, Blasi G et al. Are brain responses to emotion a reliable endophenotype of schizophrenia? An image-based functional magnetic resonance imaging meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2023;93:167-77.
228. Erdeniz B, Serin E, Ibadi Y et al. Decreased functional connectivity in schizophrenia: the relationship between social functioning, social cognition and graph theoretical network measures. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017;270:22-31.
229. Mothersill O, Tangney N, Morris DW et al. Further evidence of altered default network connectivity and association with theory of mind ability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;184:52-8.
230. Choe E, Lee TY, Kim M et al. Aberrant within-and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2018;199:243-9.
231. Schilbach L, Derntl B, Aleman A et al. Differential patterns of dysconnectivity in mirror neuron and mentalizing networks in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:1135-48.
232. Das P, Calhoun V, Malhi GS. Mentalizing in male schizophrenia patients is compromised by virtue of dysfunctional connectivity between task-positive and task-negative networks. *Schizophr Res* 2012;140:51-8.
233. Martin AK, Dzafic I, Robinson GA et al. Mentalizing in schizophrenia: a multivariate functional MRI study. *Neuropsychologia* 2016;93(Pt. A):158-66.
234. Mier D, Eisenacher S, Rausch F et al. Aberrant activity and connectivity of the posterior superior temporal sulcus during social cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:597-610.
235. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW et al. Altered amygdala connectivity within the social brain in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:152-60.
236. Happé F, Cook JL, Bird G. The structure of social cognition: in(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annu Rev Psychol* 2017;68:243-67.
237. Viviano JD, Buchanan RW, Calarco N et al. Resting-state connectivity biomarkers of cognitive performance and social function in individuals with schizophrenia spectrum disorder and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2018;84:665-74.
238. Nair A, Jolliffe M, Lograsso YSS et al. A review of default mode network connectivity and its association with social cognition in adolescents with autism spectrum disorder and early-onset psychosis. *Front Psychiatry* 2020;11:614.
239. Gur RE, Calkins ME, Gur RC et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007;33:49-68.
240. Boggio PS, Asthana MK, Costa TL et al. Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Front Neurosci* 2015;9:294.
241. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:268-72.
242. Liang SG, Greenwood TA. The impact of clinical heterogeneity in schizophrenia on genomic analyses. *Schizophr Res* 2015;161:490-5.
243. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017;47:1981-9.
244. Siskind D, Orr S, Sinha S et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;220:115-20.
245. Stokes I, Griffiths SL, Jones R et al. Prevalence of treatment resistance and clozapine use in early intervention services. *BJPsych Open* 2020;6:e107.
246. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:30318.
247. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:63-76.
248. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology* 2020;172:107704.
249. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081-90.
250. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry* 2014;205:1-3.
251. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019;42:205-20.
252. Potkin SG, Kane JM, Correll CU et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 2020;6:1.
253. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* 2019;24:1502-12.
254. McCutcheon RA, Jauhar S, Pepper F et al. The topography of striatal dopamine and symptoms in psychosis: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:1040-51.

255. Kim S, Jung WH, Howes OD et al. Frontostriatal functional connectivity and striatal dopamine synthesis capacity in schizophrenia in terms of antipsychotic responsiveness: an [¹⁸F]DOPA PET and fMRI study. *Psychol Med* 2019;49:2533-42.
256. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:70011.
257. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
258. Anticevic A, Hu X, Xiao Y et al. Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated prefrontal connectivity associated with longitudinal change. *J Neurosci* 2015;35:267-86.
259. Kraguljac NV, White DM, Hadley N et al. Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication: a longitudinal resting state functional MRI study. *Schizophr Bull* 2016;42:1046-55.
260. Han S, Becker B, Duan X et al. Distinct striatum pathways connected to salience network predict symptoms improvement and resilient functioning in schizophrenia following risperidone monotherapy. *Schizophr Res* 2020;215:89-96.
261. Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Dorsal striatal hypoconnectivity predicts antipsychotic medication treatment response in first-episode psychosis and unmedicated patients with schizophrenia. *Brain Behav* 2022; 12:e2625.
262. Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Hippocampal hyperconnectivity to the visual cortex predicts treatment response. *Schizophr Bull* 2023;49:60513.
263. Mehta UM, Ibrahim FA, Sharma MS et al. Resting-state functional connectivity predictors of treatment response in schizophrenia – A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2021;237:153-65.
264. Brunello N, Masotto C, Steardo L et al. New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:177-213.
265. Nordström AL, Farde L, Nyberg S et al. D₁, D₂, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
266. Tauscher J, Hussain T, Agid O et al. Equivalent occupancy of dopamine D₁ and D₂ receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2004;161:1620-5.
267. Blazer A, Chengappa KNR, Foran W et al. Changes in corticostriatal connectivity and striatal tissue iron associated with efficacy of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacology* 2022;239:2503-14.
268. Ji JL, Lencz T, Gallego J et al. Informing individualized multi-scale neural signatures of clozapine response in patients with treatment-refractory schizophrenia. *medRxiv* 2023; 2023.03.10.23286854.
269. Kumari V, Peters ER, Fannon D et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity predicts responsiveness to cognitive-behavioral therapy in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;66:594-602.
270. Mason L, Peters ER, Dima D et al. Cognitive behavioral therapy normalizes functional connectivity for social threat in psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42: 684-92.
271. Mason L, Peters E, Williams SC et al. Brain connectivity changes occurring following cognitive behavioural therapy for psychosis predict long-term recovery. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1001.
272. Guimond S, Ling G, Drodge J et al. Functional connectivity associated with improvement in emotion management after cognitive enhancement therapy in early-course schizophrenia. *Psychol Med* 2022;52:2245-54.
273. Wykes T, Brammer M, Mellers J et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002;181:144-52.
274. Haut KM, Lim KO, MacDonald A 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1850-9.
275. Bor J, Brunelin J, d'Amato T et al. How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry Res* 2011;192:160-6.
276. Furtner J, Schöpf V, Erfurth A et al. An fMRI study of cognitive remediation in drug-naïve subjects diagnosed with first episode schizophrenia. *Wien Klin Wochenschr* 2022;134:249-54.
277. Matsuda Y, Makinodan M, Morimoto T et al. Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73:676-84.
278. Penadés R, González-Rodríguez A, Catalán R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry* 2017;7:34-43.
279. Penadés R, Pujol N, Catalán R et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry* 2013;73:1015-23.
280. Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;139:53-9.
281. Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. The influence of combined cognitive plus social-cognitive training on amygdala response during face emotion recognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;213:99-107.
282. Chopra S, Francey SM, O'Donoghue B et al. Functional connectivity in anti-psychotic-treated and antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis and low risk of self-harm or aggression: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:994-1004.
283. Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015;172:52-8.
284. Chan CYW, Abidin E, Seow E et al. Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:416-22.
285. Gong J, Cui LB, Zhao YS et al. The correlation between dynamic functional architecture and response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2022;55:2024-36.
286. Yang X, Xu Z, Xi Y et al. Predicting responses to electroconvulsive therapy in schizophrenia patients undergoing antipsychotic treatment: baseline functional connectivity among regions with strong electric field distributions. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2020;299:111059.
287. Jiang Y, Xu L, Li X et al. Common increased hippocampal volume but specific changes in functional connectivity in schizophrenia patients in remission and non-remission following electroconvulsive therapy: a preliminary study. *Neuroimage Clin* 2019;24:102081.
288. Brunelin J, Adam O, Mondino M. Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2022;35:338-44.
289. Hasan A, Strube W, Palm U et al. Repetitive noninvasive brain stimulation to modulate cognitive functions in schizophrenia: a systematic review of primary and secondary outcomes. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S95-109.
290. Voineskos AN, Blumberger DM, Schifani C et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory performance and brain structure in people with schizophrenia spectrum disorders: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:449-58.
291. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegeting H et al. Moderate effects of noninvasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;89:111-8.
292. Tseng PT, Zeng BS, Hung CM et al. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions for negative symptoms of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:770-9.
293. Guttesen LL, Albert N, Nordentoft M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021;143:163-75.
294. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry* 2018;49:69-77.
295. Kubera KM, Barth A, Hirjak D et al. Noninvasive brain stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: methods, effects and challenges. *Front Syst Neurosci* 2015;9:131.
296. George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
297. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130-2.

298. Tik M, Hoffmann A, Sladky R et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage* 2017;162:289-96.
299. Wang JX, Rogers LM, Gross EZ et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science* 2014;345:1054-7.
300. Hawco C, Voineskos AN, Steeves JKE et al. Spread of activity following TMS is related to intrinsic resting connectivity to the salience network: a concurrent TMS-fMRI study. *Cortex* 2018;108:160-72.
301. Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D et al. Distinct symptom-specific treatment targets for circuit-based neuromodulation. *Am J Psychiatry* 2020;177:435-46.
302. Elbau IG, Lynch CJ, Downar J et al. Functional connectivity mapping for rTMS target selection in depression. *Am J Psychiatry* 2023;180:230-40.
303. Chen AC, Oathes DJ, Chang C et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:19944-9.
304. Jardri R, Pooched A, Pins D et al. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:73-81.
305. Bais L, Liemburg E, Vercammen A et al. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:105-13.
306. Xie Y, Guan M, Cai Y et al. Impact of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on functional network connectivity in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. *Psychiatry Res* 2023;320:114974.
307. Briend F, Leroux E, Delcroix N et al. Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2017;189:142-5.
308. Li J, Cao X, Liu S et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;290:113141.
309. Zöllner R, Hübener AF, Dannlowski U et al. Theta-burst stimulation for auditory-verbal hallucination in very-late-onset schizophrenia-like psychosis – A functional magnetic resonance imaging case study. *Front Psychiatry* 2020;11:294.
310. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730-4.
311. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-65.
312. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:65-75.
313. Dlabac de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015;168:475-82.
314. Huang H, Zhang B, Mi L et al. Reconfiguration of functional dynamics in cortico-thalamo-cerebellar circuit in schizophrenia following high-frequency repeated transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2022;16:928315.
315. Bation R, Magnin C, Poulet E et al. Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia – A double-blind, sham-controlled pilot study. *NPJ Schizophr* 2021;7:10.
316. Liemburg EJ, Dlabac De Lange JJ, Bais L et al. Effects of bilateral prefrontal rTMS on brain activation during social-emotional evaluation in schizophrenia: a double-blind, randomized, exploratory study. *Schizophr Res* 2018;202:210-1.
317. Fox MD, Buckner RL, White MP et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012;72:595-603.
318. Cash RFH, Zalesky A, Thomson RH et al. Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation: independent validation and evaluation of personalization. *Biol Psychiatry* 2019;86:e5-7.
319. Siddiqi SH, Weigand A, Pascual-Leone A et al. Identification of personalized transcranial magnetic stimulation targets based on subgenual cingulate connectivity: an independent replication. *Biol Psychiatry* 2021;90:e55-6.
320. Balderston NL, Roberts C, Beydler EM et al. A generalized workflow for conducting electric field-optimized, fMRI-guided, transcranial magnetic stimulation. *Nat Protoc* 2020;15:3595-614.
321. Paul AK, Bose A, Kalmady SV et al. Superior temporal gyrus functional connectivity predicts transcranial direct current stimulation response in schizophrenia: a machine learning study. *Front Psychiatry* 2022;13:923938.
322. Orlov ND, O'Daly O, Tracy DK et al. Stimulating thought: a functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain* 2017; 140:2490-7.
323. Palm U, Keeser D, Hasan A et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophr Bull* 2016;42:1253-61.
324. Palm U, Keeser D, Blautzik J et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:583-5.
325. Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: an overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Adv* 2018;2:2398212818816017.
326. Ashkan K, Rogers P, Bergman H et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol* 2017;13:548-54.
327. Corripio I, Roldán A, Sarró S et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine* 2020;51:102568.
328. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-60.
329. Kisely S, Hall K, Siskind D et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44: 3533-42.
330. Cascella N, Butala AA, Mills K et al. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata for treatment-resistant schizophrenia: a case report. *Biol Psychiatry* 2021;90:e57-9.
331. Gault JM, Davis R, Cascella NG et al. Approaches to neuromodulation for schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:777-87.
332. Corsico P. Psychosis, vulnerability, and the moral significance of biomedical innovation in psychiatry. Why ethicists should join efforts. *Med Health Care Philos* 2020;23:269-79.
333. Dutta RR, Picton B, Brown NJ et al. Schizophrenia and neurosurgery: systematic review and theories. *Neurosurg Focus* 2023;54:E7.
334. Gault JM, Hosokawa P, Kramer D et al. Postsurgical morbidity and mortality favorably informs deep brain stimulation for new indications including schizophrenia and schizoaffective disorder. *Front Surg* 2023;10:958452.
335. Anticevic A, Halassa MM. The thalamus in psychosis spectrum disorder. *Front Neurosci* 2023;17:1163600.
336. Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;180:58-63.
337. Tian Y, Margulies DS, Breakspear M et al. Topographic organization of the human subcortex unveiled with functional connectivity gradients. *Nat Neurosci* 2020;23:1421-32.
338. Rikhye RV, Wimmer RD, Halassa MM. Toward an integrative theory of thalamic function. *Annu Rev Neurosci* 2018;41:163-83.
339. Ji JL, Spronk M, Kulkarni K et al. Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization. *Neuroimage* 2019;185:35-57.
340. Nakajima M, Halassa MM. Thalamic control of functional cortical connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:127-31.
341. Crail-Melendez D, Atriano-Mendieta C, Carrillo-Meza R et al. Schizophrenia-like psychosis associated with right lacunar thalamic infarct. *Neurocase* 2013; 19:22-6.
342. Arulpragasam AR, van't Wout-Frank M, Barredo J et al. Low intensity focused ultrasound for non-invasive and reversible deep brain neuromodulation – A paradigm shift in psychiatric research. *Front Psychiatry* 2022;13:825802.
343. Maiza O, Mazoyer B, Hervé PY et al. Impact of cognitive performance on the reproducibility of fMRI activation in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:378-89.
344. Gopal S, Miller RL, Michael A et al. Spatial variance in resting fMRI networks of schizophrenia patients: an independent vector analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:152-60.

345. Chen J, Rashid B, Yu Q et al. Variability in resting state network and functional network connectivity associated with schizophrenia genetic risk: a pilot study. *Front Neurosci* 2018;12:114.
346. Tepper Á, Vázquez Núñez J, Ramirez-Mahaluf JP et al. Intra and inter-individual variability in functional connectomes of patients with first episode of psychosis. *Neuroimage Clin* 2023;38:103391.
347. Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS et al. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:360-76.
348. Kas MJ, Penninx B, Sommer B et al. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;97:3-9.
349. Doucet GE, Moser DA, Lubner MJ et al. Baseline brain structural and functional predictors of clinical outcome in the early course of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2020;25:863-72.
350. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5-13.
351. Voineskos AN, Jacobs GR, Ameis SH. Neuroimaging heterogeneity in psychosis: neurobiological underpinnings and opportunities for prognostic and therapeutic innovation. *Biol Psychiatry* 2020;88:95-102.
352. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17: 1174-9.
353. Jacobs GR, Voineskos AN, Hawco C et al. Integration of brain and behavior measures for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:643-53.
354. Stefanik L, Erdman L, Ameis SH et al. Brain-behavior participant similarity networks among youth and emerging adults with schizophrenia spectrum, autism spectrum, or bipolar disorder and matched controls. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1180-8.
355. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.
356. Dwyer DB, Chand GB, Pignoni A et al. Psychosis brain subtypes validated in first-episode cohorts and related to illness remission: results from the PHENOM consortium. *Mol Psychiatry* 2023;28:2008-17.
357. Wang B, Mezlini AM, Demir F et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. *Nat Methods* 2014;11:333-7.
358. Xia CH, Ma Z, Ciric R et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. *Nat Commun* 2018;9:3003.
359. Hashimoto RI, Itahashi T, Okada R et al. Linked functional network abnormalities during intrinsic and extrinsic activity in schizophrenia as revealed by a data-fusion approach. *Neuroimage Clin* 2018;17:69-79.
360. Drukaroff LJ, Fazzito ML, Castro MN et al. Insular functional alterations in emotional processing of schizophrenia patients revealed by multivariate pattern analysis fMRI. *J Psychiatr Res* 2020;130:128-36.
361. Tura E, Turner JA, Fallon JH et al. Multivariate analyses suggest genetic impacts on neurocircuitry in schizophrenia. *Neuroreport* 2008;19:603-7.
362. Rodrigue AL, McDowell JE, Tandon N et al. Multivariate relationships between cognition and brain anatomy across the psychosis spectrum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:992-1002.
363. Yarkoni T, Westfall J. Choosing prediction over explanation in psychology: lessons from machine learning. *Perspect Psychol Sci* 2017;12:1100-22.
364. Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine learning approaches for clinical psychology and psychiatry. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:91-118.
365. Skåtun KC, Kaufmann T, Doan NT et al. Consistent functional connectivity alterations in schizophrenia spectrum disorder: a multisite study. *Schizophr Bull* 2017;43:914-24.
366. Cui LB, Liu L, Wang HN et al. Disease definition for schizophrenia by functional connectivity using radiomics strategy. *Schizophr Bull* 2018;44:1053-9.
367. Sui J, Jiang R, Bustillo J et al. Neuroimaging-based individualized prediction of cognition and behavior for mental disorders and health: methods and promises. *Biol Psychiatry* 2020;88:818-28.
368. Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J et al. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biol Psychiatry* 2016;80:552-61.
369. Stone M. Cross-validated choice and assessment of statistical predictions. *J R Stat Soc* 1974;36:111-33.
370. Kong R, Li J, Orban C et al. Spatial topography of individual-specific cortical networks predicts human cognition, personality, and emotion. *Cereb Cortex* 2019;29:2533-51.
371. Wang D, Li M, Wang M et al. Individual-specific functional connectivity markers track dimensional and categorical features of psychotic illness. *Mol Psychiatry* 2018;25:2119-29.
372. Bzdok D, Varoquaux G, Steyerberg EW. Prediction, not association, paves the road to precision medicine. *JAMA Psychiatry* 2021;78:127-8.
373. Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
374. Cao B, Cho RY, Chen D et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity. *Mol Psychiatry* 2020;25:906-13.
375. Glover GH, Mueller BA, Turner JA et al. Function biomedical informatics research network recommendations for prospective multicenter functional MRI studies. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:39-54.
376. Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS et al. Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry* 2013;170:1285-96.
377. Hawco C, Viviano JD, Chavez S et al. A longitudinal human phantom reliability study of multi-center T1-weighted, DTI, and resting state fMRI data. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;282:134-42.
378. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD et al. North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2007;33:665-72.
379. Brady LS, Larrauri CA, AMP SCZ Steering Committee. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ): developing tools to enable early intervention in the psychosis high risk state. *World Psychiatry* 2023;22:42-3.
380. Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP et al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. *Nat Genet* 2019;51:1624-36.
381. Radua J, Vieta E, Shinohara R et al. Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. *Neuroimage* 2020;218:116956.
382. Wang D, Buckner RL, Fox MD et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci* 2015;18:1853-60.
383. Kong R, Yang Q, Gordon E et al. Individual-specific areal-level parcellations improve functional connectivity prediction of behavior. *Cereb Cortex* 2021;31:4477-500.
384. Poldrack RA, Laumann TO, Koyejo O et al. Long-term neural and physiological phenotyping of a single human. *Nat Commun* 2015;6:8885.
385. Eickhoff SB, Milham M, Vanderwal T. Towards clinical applications of movie fMRI. *Neuroimage* 2020;217:116860.
386. Vanderwal T, Eilbott J, Castellanos FX. Movies in the magnet: naturalistic paradigms in developmental functional neuroimaging. *Dev Cogn Neurosci* 2019;36:100600.
387. Tagliazucchi E, Laufs H. Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep. *Neuron* 2014;82:695-708.
388. Finn ES, Bandettini PA. Movie-watching outperforms rest for functional connectivity-based prediction of behavior. *Neuroimage* 2021;235:117963.
389. Finn ES, Corlett PR, Chen G et al. Trait paranoia shapes inter-subject synchrony in brain activity during an ambiguous social narrative. *Nat Commun* 2018;9:2043.
390. Faro SH, Mohamed FB. *Functional MRI: basic principles and clinical applications*. New York: Springer, 2006.
391. Ogawa S, Lee TM, Stepnoski R et al. An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11026-31.
392. Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14878-83.
393. Polimeni JR, Lewis LD. Imaging faster neural dynamics with fast fMRI: a need for updated models of the hemodynamic response. *Prog Neurobiol* 2021;207:102174.
394. Smith SM, Beckmann CF, Andersson J et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:144-68.

395. Moeller S, Yacoub E, Olman CA et al. Multiband multislice GE-E PI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn Reson Med* 2010;63:1144-53.
396. Xu J, Moeller S, Auerbach EJ et al. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. *Neuroimage* 2013;83:991-1001.
397. Larkman DJ, Hajnal JV, Herlihy AH et al. Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:313-7.
398. Lavigne KM, Kanagasabai K, Palaniyappan L. Ultra-high field neuroimaging in psychosis: a narrative review. *Front Psychiatry* 2022;13:994372.
399. Qin L, Gao JH. New avenues for functional neuroimaging: ultra-high field MRI and OPM-MEG. *Psychoradiology* 2021;1:165-71.
400. Zaitsev M, Maclaren J, Herbst M. Motion artifacts in MRI: a complex problem with many partial solutions. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:887-901.
401. Raimondo L, Oliveira LAF, Heij J et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics. *Neuroimage* 2021;243:118503.
402. Power JD, Plitt M, Gotts SJ et al. Ridding fMRI data of motion-related influences: removal of signals with distinct spatial and physical bases in multiecho data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E2105-14.
403. Lynch CJ, Power JD, Scult MA et al. Rapid precision functional mapping of individuals using multi-echo fMRI. *Cell Rep* 2020;33:108540.
404. DuPre E, Salo T, Ahmed Z et al. TE-d dependent analysis of multi-echo fMRI with tedana. *J Open Source Softw* 2021;6:3669.
405. Satterthwaite TD, Ciric R, Roalf DR et al. Motion artifact in studies of functional connectivity: characteristics and mitigation strategies. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2033-51.
406. Pardoe HR, Kucharsky Hiess R, Kuzniecky R. Motion and morphometry in clinical and nonclinical populations. *Neuroimage* 2016;135:177-85.
407. Makowski C, Lepage M, Evans AC. Head motion: the dirty little secret of neuroimaging in psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44:62-8.
408. Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S et al. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Hum Brain Mapp* 1999;7:38-48.
409. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 2013;64:240-56.
410. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage* 2017;154:128-49.
411. Parkes L, Fulcher B, Yücel M et al. An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. *Neuroimage* 2018;171:415-36.
412. Ciric R, Wolf DH, Power JD et al. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage* 2017;154:174-87.
413. Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *Neuroimage* 1998;8:302-6.
414. Schölvinck ML, Maier A, Ye FQ et al. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10238-43.
415. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA et al. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 2009;44:893-905.
416. Gotts SJ, Saad ZS, Jo HJ et al. The perils of global signal regression for group comparisons: a case study of autism spectrum disorders. *Front Hum Neurosci* 2013;7:356.
417. Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect* 2012;2:25-32.
418. Yang GJ, Murray JD, Repovs G et al. Altered global brain signal in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:7438-43.
419. Hahamy A, Calhoun V, Pearlson G et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging. *Brain Connect* 2014;4:395-403.
420. Li J, Bolt T, Bzdok D et al. Topography and behavioral relevance of the global signal in the human brain. *Sci Rep* 2019;9:14286.
421. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci* 2011;22:1359-66.
422. Bowring A, Maumet C, Nichols TE. Exploring the impact of analysis software on task fMRI results. *Hum Brain Mapp* 2019;40:3362-84.
423. Bowring A, Nichols TE, Maumet C. Isolating the sources of pipeline-variability in group-level task-fMRI results. *Hum Brain Mapp* 2022;43:1112-28.
424. Haddad E, Pizzagalli F, Zhu AH et al. Multisite test-retest reliability and compatibility of brain metrics derived from FreeSurfer versions 7.1, 6.0, and 5.3. *Hum Brain Mapp* 2023;44:1515-32.
425. Glatard T, Lewis LB, Ferreira da Silva R et al. Reproducibility of neuroimaging analyses across operating systems. *Front Neuroinform* 2015;9:12.
426. Wagner AS, Waite LK, Wierzbica M et al. Fairy big: a framework for computationally reproducible processing of large-scale data. *Sci Data* 2022;9:80.
427. Hu Y, Li Q, Qiao K et al. PhiPipe: a multi-modal MRI data processing pipeline with test-retest reliability and predicative validity assessments. *Hum Brain Mapp* 2023;44:2062-84.
428. de la Vega A, Rocca R, Blair RW et al. Neuroscout, a unified platform for generalizable and reproducible fMRI research. *Elife* 2022;11:e79277.
429. Niso G, Botvinik-Nezer R, Appelhoff S et al. Open and reproducible neuroimaging: from study inception to publication. *Neuroimage* 2022;263:119623.
430. Notter MP, Herholz P, Da Costa S et al. fMRIflows: a consortium of fully automatic univariate and multivariate fMRI processing pipelines. *Brain Topogr* 2023;36:172-91.
431. Raval V, Nguyen KP, Pinho M et al. Pitfalls and recommended strategies and metrics for suppressing motion artifacts in functional MRI. *Neuroinformatics* 2022;20:879-96.
432. Xu T, Kiar G, Cho JW et al. ReX: an integrative tool for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. *Nat Methods* 2023;20:1025-8.
433. Kay BP, Montez DF, Marek S et al. Motion impact score for detecting spurious brain-behavior associations. *bioRxiv* 2022;2022.12.16.520797.
434. Xu T, Cho JW, Kiar G et al. A guide for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. *bioRxiv* 2022;2022.01.27.478100.
435. Steegen S, Tuerlinckx F, Gelman A et al. Increasing transparency through a multiverse analysis. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:702-12.
436. Dafflon J, Da Costa PF, Váša F et al. A guided multiverse study of neuroimaging analyses. *Nat Commun* 2022;13:3758.
437. Charpentier CJ, Faulkner P, Pool ER et al. How representative are neuroimaging samples? Large-scale evidence for trait anxiety differences between fMRI and behaviour-only research participants. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2021;16:1057-70.
438. Wylie GR, Genova H, DeLuca J et al. Functional magnetic resonance imaging movers and shakers: does subject-movement cause sampling bias? *Hum Brain Mapp* 2014;35:1-13.
439. Siegel JS, Mitra A, Laumann TO et al. Data quality influences observed links between functional connectivity and behavior. *Cereb Cortex* 2017;27:4492502.
440. Nakua H, Hawco C, Forde NJ et al. Systematic comparisons of different quality control approaches applied to three large pediatric neuroimaging datasets. *Neuroimage* 2023;274:120119.
441. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1214-21.
442. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR et al. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage* 2012;59:3845-51.
443. Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW et al. Effects of antipsychotic medication on brain structure in patients with major depressive disorder and psychotic features: neuroimaging findings in the context of a randomized placebo-controlled clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:674-83.
444. Neufeld NH, Oliver LD, Mulsant BH et al. Effects of antipsychotic medication on functional connectivity in major depressive disorder with psychotic features. *Mol Psychiatry* 2023; doi:10.1038/s41380-023-02118-8.
445. Yang C, Tang J, Liu N et al. The effects of antipsychotic treatment on the brain of patients with first-episode schizophrenia: a selective review of longitudinal MRI studies. *Front Psychiatry* 2021;12:593703.

446. Gell M, Eickhoff SB, Omidvarnia A et al. The burden of reliability: how measurement noise limits brain-behaviour predictions. *bioRxiv* 2023; 2023. 02. 09. 527898.
447. Tozzi SL, Fleming SL, Taylor ZD et al. Test-retest reliability of the human functional connectome over consecutive days: identifying highly reliable portions and assessing the impact of methodological choices. *Netw Neurosci* 2020;4:925-45.
448. Noble S, Scheinost D, Constable RT. A decade of test-retest reliability of functional connectivity: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2019;203:116157.
449. Iraj A, Faghiri A, Fu Z et al. Moving beyond the “CAP” of the iceberg: intrinsic connectivity networks in fMRI are continuously engaging and overlapping. *Neuroimage* 2022;251:119013.
450. Barber AD, Hegarty CE, Lindquist M et al. Heritability of functional connectivity in resting state: assessment of the dynamic mean, dynamic variance.
451. Braga RM, Buckner RL. Parallel interdigitated distributed networks within the individual estimated by intrinsic functional connectivity. *Neuron* 2017; 95:457-71.e5.
452. Dworetzky A, Seitzman BA, Adeyemo B et al. Probabilistic mapping of human functional brain networks identifies regions of high group consensus. *Neuroimage* 2021;237:118164.
453. Seitzman BA, Gratton C, Laumann TO et al. Trait-like variants in human functional brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:22851-61.
454. Anderson KM, Ge T, Kong R et al. Heritability of individualized cortical network topography. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2016271118.
455. Keller AS, Pines AR, Sydnor VJ et al. Personalized functional brain network topography predicts individual differences in youth cognition. *bioRxiv* 2022;2022.10.11.511823.
456. Santo-Angles A, Salvador R, Gomar JJ et al. Interindividual variability of functional connectome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2021;235:65-73.
457. Seghier ML, Price CJ. Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage* 2009;45:349-59.
458. Sanfratello L, Caprihan A, Stephen JM et al. Same task, different strategies: how brain networks can be influenced by memory strategy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5127-40.
459. Westlin C, Theriault JE, Katsumi Y et al. Improving the study of brain-behavior relationships by revisiting basic assumptions. *Trends Cogn Sci* 2023; 27:246-57.
460. Brucar LR, Feczko E, Fair DA et al. Current approaches in computational psychiatry for the data-driven identification of brain-based subtypes. *Biol Psychiatry* 2023;93:704-16.
461. Chen J, Patil KR, Weis S et al. Neurobiological divergence of the positive and negative schizophrenia subtypes identified on a new factor structure of psychopathology using non-negative factorization: an international machine learning study. *Biol Psychiatry* 2020;87:282-93.
462. Chand GB, Singhal P, Dwyer DB et al. Schizophrenia imaging signatures and their associations with cognition, psychopathology, and genetics in the general population. *Am J Psychiatry* 2022;179:650-60.
463. Liang S, Wang Q, Greenshaw AJ et al. Aberrant triple-network connectivity patterns discriminate biotypes of first-episode medication-naïve schizophrenia in two large independent cohorts. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1502-9.
464. Greene AS, Shen X, Noble S et al. Brain-phenotype models fail for individuals who defy sample stereotypes. *Nature* 2022;609:109-18.
465. Weinberger DR, Mattay V, Callicott J et al. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage* 1996;4(Pt. 3):S118-26.
466. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2209-15.
467. Kang K, Seidlitz J, Bethlehem RAI et al. Study design features that improve effect sizes in cross-sectional and longitudinal brain-wide association studies. *bioRxiv* 2023;2023.05.29.542742.
468. Noble S, Spann MN, Tokoglu F et al. Influences on the test-retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. *Cereb Cortex* 2017;27:5415-29.
469. Cash RFH, Hendrikse J, Fernando KB et al. Personalized brain stimulation of memory networks. *Brain Stimul* 2022;15:1300-4.
470. Longenecker J, Genderson J, Dickinson D et al. Where have all the women gone?: participant gender in epidemiological and non-epidemiological research of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119:240-5.
471. Mirin AA. Gender disparity in the funding of diseases by the U.S. National Institutes of Health. *J Womens Health* 2021;30:956-63.
472. Burkhard C, Cicek S, Barzilay R et al. Need for ethnic and population diversity in psychosis research. *Schizophr Bull* 2021;47:889-95.

DOI:10.1002/wps.21159

Потребность в консенсусном определении психического здоровья

Galderisi S. The need for a consensual definition of mental health. *World Psychiatry*. 2024;23(1):52-53. doi:10.1002/wps.21150

Первую концептуализацию психического здоровья можно отнести к 1948 году, когда J.C. Flugel, председатель первого Международного конгресса по психическому здоровью, предложил определить его как «состояние, которое способствует оптимальному физическому, интеллектуальному и эмоциональному развитию человека в той степени, в которой это совместимо с этим же состоянием других людей». В 1950 году на втором заседании Комитета экспертов по психическому здоровью Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), психическое здоровье было определено как «состояние, подверженное колебаниям, обусловленным биологическими и социальными факторами, которое позволяет индивиду достичь удовлетворительного синтеза своих собственных потенциально конфликтующих инстинктивных влечений, формировать и поддерживать гармоничные отношения с другими людьми, а также участвовать в конструктивных изменениях в своем социальном и физическом окружении». Ни одно из определений не включало концепцию благополучия (и ни одно из них не имело большого влияния).

В 2004 году ВОЗ дала определение психического здоровья как «состояния благополучия, при котором индивид реализует свои собственные способности, может справляться с обычными жизненными стрессами, способен продуктивно и плодотворно работать и вносить вклад в свое сообщество»¹. Это определение оказало большое влияние, и несколько последующих определений психического здоровья были составлены по тем же принципам, в которых ключевая роль отводится благополучию человека («гедонистический» взгляд) и его самоактуализации («эвдемонический» взгляд).

Например, по определению Американской психологической ассоциации, психическое здоровье – это «состояние, характеризующееся эмоциональным благополучием, хорошей адаптацией поведения, относительной свободой от тревоги и инвалидирующих симптомов, а также способность устанавливать конструктивные отношения и справляться с обычными жизненными ситуациями и стрессами»². Для Агентства общественного здравоохранения Канады психическое здоровье – это «способность каждого из нас чувствовать, мыслить и действовать таким образом, чтобы повысить нашу способность наслаждаться жизнью и справляться с проблемами, с которыми мы сталкиваемся. Это положительное чувство эмоционального и духовного благополучия, при котором уважается важность культуры, равноправия, социальной справедливости, межличностных взаимосвязей и личного достоинства»³.

Этот акцент на положительных чувствах и самоактуализации в определении психического здоровья был предметом дискуссий. Во-первых, эту точку зрения трудно соотносить со многими сложными жизненными ситуациями, в которых благополучие может даже рассматриваться как нездоровое (действительно, люди с хорошим психическим здоровьем часто грустны, сердиты или несчастливы; и было бы проблематично считать нездоровым человека, испытывающего отчаяние после того, как его уволили с работы в ситуации, когда возможности для трудоустройства ограничены). Во-вторых, эта точка зрения исключила бы из определения психического здоровья многих подростков, которые изо всех сил пытаются найти свое место в обществе, многих пожилых людей, которые больше не в состоянии продуктивно работать, а также многих мигрантов и других представителей групп меньшинств, которые маргинализированы и, следовательно, неспособны внести вклад в свое сообщество.

Чтобы сместить вышеупомянутый акцент с гедонистического и эвдемонистического взгляда, в 2015 году группа экспертов предложила новое определение психического

здоровья как «динамического состояния внутреннего равновесия», на которое в разной степени влияют несколько компонентов, включая «базовые когнитивные и социальные навыки; способность распознавать, выражать и регулировать собственные эмоции, а также сопереживать другим; гибкость и способность справляться с неблагоприятными жизненными событиями и выполнять социальные роли; и гармоничная взаимосвязь между телом и разумом»⁴. Это определение допускает возможность переживания кризисов (например, подросткового возраста, выхода на пенсию), которые, безусловно, не приводят к состоянию благополучия, но могут привести к новому равновесию с более высоким уровнем сложности. Более того, в определении признается тот факт, что психически здоровые люди могут испытывать негативные эмоции, такие как страх, гнев, печаль или горевание, и в то же время обладать достаточной жизнестойкостью, чтобы вовремя восстановить свое состояние внутреннего равновесия.

В 2022 году Всемирный доклад ВОЗ о психическом здоровье по-новому определил психическое здоровье как «состояние психического благополучия, которое позволяет людям справляться с жизненными стрессами, реализовывать свои способности, хорошо учиться и трудиться, а также вносить вклад в развитие своих сообществ»⁵. Это определение подтверждает акцент на благополучии (помимо добавления уточнения «психическое») и, по-видимому, смягчает акцент на продуктивности в предыдущем определении, заменяя выражение «продуктивно и плодотворно работать» на «хорошо учиться и трудиться». Кроме того, при описании «внутренней и инструментальной ценности» психического здоровья в отчете упоминаются несколько аспектов альтернативного определения, предложенного в 2015 году⁴, включая когнитивные навыки, понимание эмоций и управление ими, а также сопереживание другим.

Однако утверждение о том, что психическое здоровье – это «состояние психического благополучия», по-прежнему вызывает вопросы. На самом деле, хотя во всеобъемлющем обзоре сообщается о целом 191 компоненте конструкта благополучия⁶, многие по-прежнему рассматривают эту концепцию сугубо с гедонистической точки зрения. Например, Американская психологическая ассоциация определяет благополучие как «состояние счастья и удовлетворенности с низким уровнем дистресса, в целом хорошим физическим и психическим здоровьем и взглядом на жизнь, или хорошим качеством жизни»².

Таким образом, в настоящее время нет единого мнения относительно определения психического здоровья, несмотря на растущую популярность этого понятия и высокую частоту, с которой оно используется в литературе, в контексте общественного здравоохранения и клиническом контексте, а также в нормативных документах. Иногда нечеткость концепции может способствовать ее успеху, но это, безусловно, не то, к чему стремятся все заинтересованные стороны, задействованные в данном вопросе.

По-видимому, все согласны с тем, что психическое здоровье – это не просто отсутствие психических заболеваний, но взаимосвязь этого понятия с понятием психического благополучия остается неясной или двусмысленной; требование продуктивности и/или вклада в общество может привести к тому, что целые слои населения будут рассматриваться как психически нездоровые, таким образом, «обвиняя жертв» в стигматизации, дискриминации и отчуждении; и признание того, что жизненный опыт здорового человека иногда может быть радостным и удовлетворительным, но в других случаях печальным, отвратительным или пугающим, по-видимому, отсутствует в нескольких определениях.

С другой стороны, важность таких компонентов, как базовые когнитивные навыки (т.е. внимание к задаче, запоминание прошлой и недавней информации, способность решать простые проблемы и принимать решения); базовая способность выполнять социальные роли и поддерживать социальные отношения; эмоциональная регуляция (т.е. способность распознавать, выражать и регулировать свои собственные эмоции); гибкость (т.е. способность изменять свои собственные цели и планы в свете новых событий или непредсказуемых трудностей и адаптироваться к изменениям, возникающим в различные периоды жизни или при непредвиденных ситуациях); а также гармоничная связь между телом и разумом (поскольку качество этого взаимодействия играет важную роль в общем ощущении пребывания в мире⁷), кажутся недостаточно признанными.

Будущие разработки в области определения психического здоровья могли бы обогатиться при более систематическом и существенном вкладе экспертов, обладающих соответствующим опытом, а также при большей концептуальной изощренности.

Функциональное неврологическое расстройство: бросая вызов дуализму

Stone J, Hoeritzauer I, McWhirter L, Carson A. Functional neurological disorder: defying dualism. *World Psychiatry*. 2024;23(1):53-54. doi:10.1002/wps.21150

Функциональное неврологическое расстройство (ФНР) классифицируется в DSM-5-TR как «функциональное неврологическое симптоматическое расстройство (конверсионное расстройство)», а в главе о психических расстройствах МКБ-11 как «диссоциативное расстройство с неврологическими симптомами».

Неврологи, которые чаще всего ставят изначальный диагноз, обычно слабо осведомлены о таких системах классификации и используют различные термины, такие как «функциональный», «психогенный» или «неорганический», для описания симптомов паралича, тремора, судорог или слепоты, которые некогда были объединены под ярлыком «истерия». Такое разнообразие терминов отражает расстройство, которое на протяжении 150 лет кочевало между неврологией и психиатрией. Со временем маятник ФНР качнулся от расстройства головного мозга в конце XIX века к чисто психологическому состоянию в XX веке. Сегодня исследователи предполагают, что маятник покоится посередине. Выход за пределы дуализма ФНР может вызвать диссонанс у клиницистов, у тех, кто ищет четкие объяснительные теории, и в рамках систем классификации, но это важная база для понимания ФНР и улучшения медицинской помощи миллионам людей по всему миру, которые от него страдают.

Для тех, кто «вырос» на понятии «конверсионное расстройство» в DSM-IV, идея была простой, возникающей под напором внешних неприятных событий и разрешающейся в соответствии с теориями Фрейда. У кого-то происходит стрессовое событие, которое подавляется и преобразуется в двигательные или сенсорные симптомы, которые могут быть символическими (впрочем, могут и не быть), а также, возможно, снижают стресс, иногда до степени *belle indifférence* – «прекрасного безразличия». Конверсионное расстройство часто считалось редким недугом, которое можно было диагностировать только методом исключения и которое быстро поддавалось психотерапевтической коррекции. Историк Э. Шортер заявил, что «истерия» в значительной степени исчезла в пользу других соматических симптомов, таких как усталость¹.

За последние 20 лет этот узкий взгляд на данное расстройство был систематически опровергнут результатами исследований. ФНР является распространенным заболева-

Silvana Galderisi

University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Naples, Italy

Перевод: Волкова Ирина Викторовна, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. American Psychological Association. APA dictionary of psychology. <https://dictionary.apa.org>.
3. Public Health Agency of Canada. The human face of mental health and mental illness in Canada. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2006.
4. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M et al. *World Psychiatry* 2015;14:231-3.
5. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
6. Linton MJ, Dieppe P, Medina-Lara A. *BMJ Open* 2016;6:e010641.
7. Fuchs T. *Eat Weight Disord* 2022;27:109-17.

DOI:10.1002/wps.21150

нием, одним из наиболее часто наблюдаемых неврологами как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, составляя от 5% до 15% пациентов². На его долю приходится 50% людей, срочно госпитализированных с подозрением на эпилептический статус, и 8% людей, госпитализированных с подозрением на инсульт. Симптомы ФНР обычно довольно стойкие. Проспективное 14-летнее исследование людей с функциональной слабостью конечностей показало, что у 80% из них симптомы все еще сохранялись при последующем наблюдении. Физическая инвалидизация и дистресс при ФНР могут быть столь же высоки, как при эпилепсии или болезни Паркинсона².

ФНР не является диагнозом исключения, оно имеет четкие и стабильные диагностические критерии, аналогично другим расстройствам в неврологии и психиатрии². У людей с ФНР отмечаются отчетливые клинические признаки именно данного состояния. Например, симптом Гувера – нарушение произвольного разгибания бедра при наличии нормального автоматического разгибания бедра во время контралатерального сгибания бедра. Функциональный тремор, который прекращается или подчиняется ритму осматривающего в тесте на «увлечение» тремора таким образом, который не встречается при других расстройствах, связанных с тремором. Во время функционального припадка люди обычно испытывают кратковременный продром с автоматическим вегетативным возбуждением и диссоциацией, за которым следует эпизод, при котором их глаза закрыты, и наблюдаются либо энергичные движения, похожие на тремор, либо они падают и лежат неподвижно более минуты так, как бывает только при этом расстройстве.

Травмы, боль и инфекции являются распространенными триггерами функциональных двигательных и сенсорных расстройств и, по-видимому, не менее значимы, чем неблагоприятный опыт². Стрессовые события, неблагоприятный детский опыт и коморбидные психические заболевания остаются важными в истории многих людей с ФНР. Частота неблагоприятного детского опыта (отношение шансов: 3–4) и недавнего стресса (отношение шансов: 2–3) у таких людей повышена, но не сильно отличается от многих других расстройств, где они считаются фактором риска, а не «причиной»³. Есть пациенты, в случае которых модель конверсии все еще имеет смысл, но есть и другие, для которых она не-

приемлема. Уход от критерия наличия недавнего стрессового события в DSM-5 и изменение названия расстройства с «конверсионного расстройства (расстройства функциональных неврологических симптомов)» в DSM-5 на «функциональное неврологическое симптоматическое расстройство (конверсионное расстройство)» в DSM-5-TR, соответствуют данному более современному взгляду. Для понимания ФНР требуется более широкий набор гипотез, рассматривающих множество уровней – от нейронного до социального.

«Прогностический мозг» предлагает потенциальное решение загадочных расстройств, таких как феномен фантомных конечностей, при котором «уверенный прогноз» мозга в том, что конечность «все еще там», перевешивают сенсорную информацию об обратном. Аналогично, при функциональном параличе одна из гипотез заключается в том, что мозг «уверен», что конечности «там нет» (и, следовательно, ею нельзя двигать), настолько сильно, что это перевешивает сенсорную информацию, сообщаемую мозгу, что конечность нормальна⁴. Концепция «прогностического мозга» основывается на более старых представлениях о том, что «идеи» или «убеждения» важны для развития ФНР, или об условных реакциях на угрозу, болезнь или травму, которые действуют на подсознательном уровне. Расстройства нейроразвития, такие как расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания/гиперактивности и гипермобильность суставов, могут чаще встречаться у людей с ФНР из-за нарушения этого прогностического и interoцептивного механизма.

Первое функциональное нейровизуализационное исследование пациента с ФНР появилось в 1997 году. Шокирующей новостью было то, что ФНР можно было «увидеть» в мозге. Затем было обнаружено, что ряд нейронных сетей ассоциирован с ФНР, включая те, что участвуют во внимании, двигательном контроле, выраженности и регуляции эмоций². Возможно, наиболее интересной и достоверной находкой является гипoaктивация сети, отвечающей за чувство агентности, – частей мозга, которые дают вам знать, что это «вы» совершили движение, – включая правое височно-теменное соединение. Слабая активация этой сети согласуется с тем, что мы наблюдаем клинически («это похоже на произвольное движение»), и с тем, что говорит нам пациент («это не ощущается как нечто, что я контролирую»). Вполне возможно, что однажды будет установлен четкий диагностический биомаркер ФНР⁵. Например, исследование функциональной визуализации в состоянии покоя позволило отличить пациентов с ФНР от здоровых добровольцев из группы контроля с точностью 72%, используя лишь результаты томографии⁶.

Если рассматривать ФНР как расстройство высших произвольных движений, то неудивительно, что его часто путают с умственной аггравацией или симуляцией. Но целый ряд клинических и нейробиологических данных, вклю-

чая постоянство проявлений при различных географических и исторических условиях, а также выраженный ответ на нейрофизиологические эксперименты, такие как повышение точности в тестах на сенсорное ослабление, показывает, что «симуляция» недостаточна для объяснения клинического феномена ФНР⁷.

Лечение ФНР отражает этот новый междисциплинарный подход, начинающийся с объяснения расстройства, в котором особое внимание уделяется диагностике с учетом механизмов головного мозга, а также соответствующих психологических факторов риска, когда они присутствуют. Физиотерапия, ориентированная на ФНР, способствуя автоматическому, а не произвольному движению, имеет важные отличия от физиотерапии при известных неврологических расстройствах и демонстрирует большие перспективы в рандомизированных исследованиях⁸. Доказательная психотерапия, ориентированная на ФНР, направлена на преодоление неблагоприятных факторов, но также учитывает физиологию функциональных припадков и их сходство с паникой⁹.

Международное общество ФНР, основанное в 2019 году, воплощает этот междисциплинарный подход и дополняется новыми пациентскими организациями, такими как FND Hope и FND Action. Вместе они бросают вызов дуализму, который препятствует прогрессу и пониманию этого распространенного инвалидизирующего расстройства.

Jon Stone, Ingrid Hoeritzauer, Laura McWhirter, Alan Carson

Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Перевод: Волкова Ирина Викторовна, г. Москва

Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Shorter E. From paralysis to fatigue. New York: Free Press, 1992.
2. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA et al. *Lancet Neurol* 2022;21:537-50.
3. Ludwig L, Pasman JA, Nicholson T et al. *Lancet Psychiatry* 2018;5:307-20.
4. Jungilligens J, Paredes-Echeverri S, Popkirov S et al. *Brain* 2022;145:2648-63.
5. Paredes-Echeverri S, Maggio J, Bègue I et al. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2022;34:30-43.
6. Weber S, Heim S, Richiardi J et al. *NeuroImage Clin* 2022;35:103090.
7. Edwards MJ, Yogarajah M, Stone J. *Nat Rev Neurol* 2023;19:246-56.
8. Nielsen G, Buszewicz M, Stevenson F et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:484-90.
9. Goldstein LH, Robinson EJ, Mellers JDC et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:491-505.

DOI:10.1002/wps.21151

Эвтаназия пациентов, испытывающих невыносимые страдания вследствие психического расстройства: совершенствование правовой базы

De Hert M, Van Assche K. Euthanasia for unbearable suffering caused by a psychiatric disorder: improving the regulatory framework. *World Psychiatry*. 2024; DOI:10.1002/wps.21152

Медицинская помощь при добровольном уходе из жизни (Medical assistance in dying, MAID) – это добровольная эвтаназия и/или самоубийство с помощью врача неизлечимо больных людей). Данная процедура становится доступной во все большем количестве стран по всему миру. В противоположность этому, дискуссионным вопросом остается MAID для людей с нетерминальными заболеваниями и, в частности, с психическими расстройствами.

Одной из немногих стран, где разрешена эвтаназия для людей, испытывающих невыносимые душевные страдания

вследствие психического расстройства, является Бельгия. Согласно бельгийскому закону об эвтаназии 2002 года, критериями соответствия для процедуры являются: а) запрос на эвтаназию сделан совершеннолетним пациентом, способным к принятию собственного решения; б) запрос является добровольным, неоднократным, осознанным и не является результатом внешнего воздействия; в) состояние пациента не имеет перспектив к улучшению; г) пациент испытывает постоянные и невыносимые душевные страдания, которые невозможно облегчить; е) страдание является ре-

зультатом серьезного и неизлечимого психического расстройства. Чтобы оценить соответствие этим критериям, лечащий врач должен проконсультироваться с двумя независимыми врачами, включая психиатра. С момента обращения пациента и до проведения эвтаназии должно пройти не менее одного месяца. После проведения эвтаназии лечащий врач должен сообщить об этом в Федеральный комитет по контролю и оценке эвтаназии, которому поручено проводить апостериорный контроль^{1,2}.

Согласно официальным данным, в 2020 году на долю МАИД приходилось 1,9% всех смертей в Бельгии. В период с 2002 по 2021 год в общей сложности 370 пациентов подверглись эвтаназии в связи с невыносимыми душевными страданиями, вызванными психическим расстройством. Это число соответствует 1,4% от общего числа случаев эвтаназии, хотя в последние годы частота несколько снизилась и составила от 0,9 до 1%. Наиболее распространенными диагнозами, согласно данным за 2002–2019 годы, N=325, были аффективные расстройства (55,7%) и расстройства личности (19,4%), за которыми следовали психотические расстройства (6,2%), тревожные расстройства и посттравматическое стрессовое расстройство (6,2%), расстройства аутистического спектра (4,6%), расстройства пищевого поведения (1,5%), а также другие расстройства и/или их сочетание (6,5%).

Недавно в ходе двух судебных разбирательств было тщательно изучено соблюдение основополагающих прав человека бельгийским законом об эвтаназии применительно к эвтаназии в связи с душевными страданиями, вызванными психическими расстройствами^{3,4}.

В первом из них Европейский суд по правам человека рассмотрел случай эвтаназии 64-летней женщины, страдавшей от терапевтически-резистентной депрессии и расстройства личности. Было рассмотрено, нарушило ли проведение эвтаназии обязанности государства по защите права на жизнь и прав на уважение частной и семейной жизни сына женщины, которого поставили в известность об эвтаназии уже после ее проведения³.

Суд постановил, что бельгийская правовая база, регулирующая проведение эвтаназии в связи с душевными страданиями, вызванными психическим расстройством, соответствует условиям, изложенным в более ранней судебной практике по решениям о прекращении жизни. В частности, утверждалось, что бельгийское законодательство содержит процедуру, гарантирующую добровольность просьбы об эвтаназии. Кроме того, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к проведению МАИД особо уязвимым лицам, закон предусматривает усиленные меры защиты при эвтаназии людей с душевными страданиями. В связи с этим, суд отметил важность обязательной консультации с двумя независимыми врачами, при этом один из них должен быть психиатром, а также соблюдение периода ожидания.

В противоположность этому, суд по-прежнему усматривал нарушение прав человека в том, как регулировался апостериорный контроль за эвтаназией. В рассматриваемом случае врач, проводивший эвтаназию, был председателем Федеральной комиссии. Поскольку при мониторинге соблюдения законодательства в ходе данной эвтаназии комиссия полностью полагалась на анонимную часть регистрационного документа, председатель ненамеренно принял участие в одобрении дела, и никто не заметил его участия. Однако, поскольку этот мониторинг должен быть независимым, отчетность не должна быть анонимной, если врачам, участвующим в эвтаназии, разрешено заседать в комиссии³.

Во втором случае в Конституционный суд Бельгии с ходатайством обратился судья, рассматривавший вопрос об ответственности врача, осуществившего эвтаназию 38-летней женщины с расстройством личности¹⁻⁴. Как и в предыдущих постановлениях, суд подтвердил, что закон об эвтаназии и его составляющие элементы и гарантии не нарушают конституцию. Поскольку бельгийский закон об эвтаназии не содержит каких-либо мер наказания, суд попросил пояснить меры ответственности, которые должны применяться. В соответствии с общими положениями Уголовного кодекса любое правонарушение, даже административного характера, в процессе эвтаназии может рассматри-

ваться как убийство путем отравления. Конституционный суд постановил, что это было бы неприемлемо для врачей, занимающихся эвтаназией, поскольку они рисковали бы быть осужденными за убийство даже за нарушение второстепенных положений закона. Постановив, что это нарушает принципы равенства и противодействию дискриминации, суд поручил законодательному органу Бельгии разнообразить применяемую систему наказаний, установив более мягкие наказания за нарушения процессуальных условий, которые менее важны для гарантии выполнения критериев соответствия процедуре эвтаназии.

Оценка запроса на проведение МАИД в контексте психических расстройств является клинически сложной задачей. Во-первых, оценка способности принимать решения пациентами с психическими расстройствами, обратившимися за МАИД, может быть более сложной, чем у других пациентов^{1,2,5}. Противники проведения МАИД у лиц с психическими расстройствами подчеркивают, что болезнь может серьезно повлиять на их способность осознавать последствия своих решений^{1,6,7}. Вместе с тем, несмотря на необходимость соблюдать осторожность, нет никаких оснований полагать, что люди с психическими расстройствами не могут обладать необходимой способностью принимать решения. Эта способность должна оцениваться в каждом конкретном случае на предмет соответствия жестким критериям, принимаемая во внимание характер и возможные последствия запроса. Ввиду этого настоятельно рекомендуется проводить официальную оценку дееспособности пациентов, имеющих психические расстройства и обратившихся с запросом проведения МАИД.

Во-вторых, нет единого мнения или авторитетного руководства по определению или количественной оценке невыносимых душевных страданий^{1,7,8}, что влечет за собой риск чересчур поспешной квалификации страданий как «невыносимых». Хотя терапевтическая резистентность является клинической реальностью, возможность проведения МАИД следует рассматривать только после того, как все разумные биологические, психологические, социальные и реабилитационные методы лечения оказались неэффективными. В случае отказа пациента от такого лечения это не должно приводить врачей к выводу, что душевные страдания не могут быть облегчены и психическое расстройство не имеет перспектив на улучшение. Следовательно, запрос о проведении МАИД в таких случаях не должен быть удовлетворен.

В 2017 году Фламандское психиатрическое общество опубликовало рекомендации, призванные помочь практикующим врачам в принятии этих сложных решений⁷. Они рекомендуют придерживаться двухэтапного подхода при оценке запроса об эвтаназии от пациента, страдающего психическим расстройством. Первый этап предполагает изучение соответствия критериям. Важно отметить, что рекомендуется всегда привлекать по крайней мере двух психиатров, являющихся, по возможности, экспертами по данному конкретному психическому расстройству. На втором этапе следует оказывать активную поддержку пациенту с психическим расстройством в изучении всех оставшихся вариантов лечения и реабилитации. Данный двухэтапный подход сочетает в себе уважение к автономии пациента с обязательством защищать право этого человека на жизнь. Это означает, что пока рассматривается запрос об эвтаназии, пациент, страдающий психическим расстройством, продолжает лечение, а его/ее психиатр остается вовлеченным в процесс лечения.

Эти рекомендации вдохновили Орден врачей Бельгии принять более строгие деонтологические стандарты для врачей, рассматривающих запросы об эвтаназии от пациентов, страдающих психическими расстройствами. Теперь врачи обязаны соблюдать дополнительные критерии надлежащего ухода: по крайней мере два из трех задействованных врачей должны быть психиатрами; врачи должны прийти к совместно сформулированному мнению о соблюдении всех критериев надлежащего ухода; эвтаназия не должна проводиться до тех пор, пока не будут испробованы все разумные варианты лечения, которые не увенчались успехом; и пациентов следует поощрять к привлечению их родственников к процедуре подготовки к эвтаназии. В сово-

купности юридические и деонтологические критерии надлежащей медицинской помощи позволяют гарантировать, что запрос об эвтаназии в связи с душевными страданиями, вызванными психическим расстройством, будет удовлетворен надлежащим образом.

Marc De Hert¹⁻⁴, Kristof Van Assche^{4,5}

¹University Psychiatric Centre, KU Leuven, Kortenberg, Belgium;

²Department of Neurosciences, Centre for Clinical Psychiatry, KU Leuven, Leuven, Belgium;

³Leuven Brain Institute, KU Leuven, Leuven, Belgium;

⁴Antwerp Health Law and Ethics Chair, University of Antwerp, Antwerp, Belgium;

⁵Research Group Personal Rights and Property Rights, Faculty of Law, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Перевод: Исакулян Елизавета Левоновна, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. De Hert M, Loos S, Sterckx S et al. *Front Psychiatry* 2022;13:933748.
2. Verhofstadt M, Van Assche K, Sterckx S et al. *Int J Law Psychiatry* 2019;64:150-61.
3. De Hert M, Loos S, Van Assche K. *Eur Psychiatry* 2022;65:e80.
4. De Hert M, Loos S, Van Assche K. *Lancet Reg Health Eur* 2022;24:100549.
5. Appelbaum PS. *N Engl J Med* 2007;357:1834-40.
6. Nicolini M, Jardas E, Zarate CA et al. *Psychol Med* 2022; doi:10.1017/S0033291722002951.
7. van Veen SMP, Evans N, Ruissen AM et al. *Can J Psychiatry* 2022;67:758-67.
8. Flemish Society of Psychiatry. How to handle a patient request for euthanasia in psychiatry under current law? vponline.be/uploads/docs/bib/euthanasie_finaal_vvp_1_dec_word_en2_docx.pdf

DOI:10.1002/wps.21152

Ассистированный врачом суицид при психических расстройствах: текущие причины для беспокойства

Appelbaum PS. Physician-assisted death for psychiatric disorders: ongoing reasons for concern. *World Psychiatry*. 2024; DOI:10.1002/wps.21153.

Для людей, страдающих психическими расстройствами, все более доступной опцией становится ассистированный врачом суицид (physician assisted death, PAD), т.е. назначение и применение врачом летальных средств для прекращения жизни пациента. Несмотря на то что изначально процедура PAD рассматривалась как средство облегчения страданий людей с терминальными состояниями, все большее число стран расширяют доступ к PAD и по иным причинам неизлечимых и тяжелых страданий, включая психические расстройства.

В настоящее время в таких случаях либо напрямую, либо де-факто ассистирование разрешено в Бельгии, Нидерландах и Люксембурге, наряду с Испанией и Швейцарией¹. Планируется, что Канада присоединится к этой группе стран в марте 2024 года. Трудно установить, как часто процедура PAD применяется при психических расстройствах; однако среди всех случаев PAD в Швейцарии у 8% ее жителей и у 17% лиц, въехавших с этой целью из других стран, были задокументированы психические расстройства². В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что частота проведения процедуры PAD у людей с психическими расстройствами увеличивается¹.

В новых публикациях все чаще обсуждается этика проведения PAD людям с психическими расстройствами. В странах, разрешающих проведение PAD при неизлечимых заболеваниях, считается, что отказ в проведении PAD при нетерминальных состояниях, сопряженных с огромными страданиями, включая страдания при психических расстройствах, является проявлением дискриминации. Сторонникам проведения PAD у пациентов с психическими расстройствами кажется бесспорным, что эти состояния могут причинять серьезные страдания и могут быть резистентны к доступным методам лечения. Таким образом, большинство людей с психическими расстройствами компетентны решать, что смерть будет предпочтительнее неопределенного продолжения их текущего состояния, и что лечащие врачи могут достоверно установить соблюдение этих критериев³.

Ранее в этом журнале⁴ я подробно описывал свои опасения по поводу проведения PAD людям с психическими расстройствами. Среди причин, по которым я отметил необходимость соблюдать осторожность при принятии PAD, это проведение PAD у людей с расстройством, отличающимся от терапевтически резистентной депрессии (которая часто рассматривается как модель трудно излечимого состояния, причиняющего большие страдания), включая аутизм, расстройства пищевого поведения, диссоциативные расстрой-

ства и расстройства личности. С запросом на PAD обращается большой процент пациентов с расстройствами личности, отличительной чертой которых являются сильные реакции на обстоятельства окружающей среды, что заставляет задуматься о глубине страданий, которые переживают пациенты. Основной критерий включения (испытывает ли человек серьезные страдания) является полностью субъективным, не оставляя специалистам иного выбора, кроме как принять утверждение пациента о том, что это так. Учитывая, что о резистентности состояния обычно судят только по отсутствию ответа на те методы лечения, на которые согласен пациент, часто оказывается так, что пациенты, обращающиеся за PAD, никогда не пробыли потенциально эффективные методы лечения. В конечном итоге, установить, является ли основное расстройство определяющим фактором в выборе PAD, очень сложно, поэтому важность компетентности в принятии решений в таких случаях оказывается незначительной.

В данной статье я планирую рассмотреть, какие уроки мы можем извлечь, исходя из опыта проведения PAD пациентам с психическими расстройствами, в первую очередь исходя из отчетов за последние пять лет. Опасение, что PAD станет заменой психиатрической помощи, существовало всегда, особенно в тех регионах, где доступ к такой помощи затруднен. Недавние данные из Канады подчеркивают эту озабоченность, примером чего может служить рассказ женщины, обратившейся за помощью в больницу в связи с суицидальными мыслями⁵. Ей сообщили, что система охраны психического здоровья «перегружена», отсутствуют свободные места в стационаре, поэтому ей придется ждать полгода, чтобы получить консультацию психиатра амбулаторно. Тогда же, во время консультации, психолог спросил у нее, знакома ли она с процедурой PAD, пояснил, как она проводится, и подчеркнул, что ее проведение облегчит ее страдания. Несмотря на то что PAD технически еще не был разрешен в Канаде для людей с психическими расстройствами, данный инцидент имел место вместе с подобными сообщениями из других канадских юрисдикций.

Помимо беспокойства относительно использования PAD в качестве замены медицинской помощи, имеются данные, указывающие на то, что пациенты, склонные к суициду и нуждающиеся в связи с этим в лечении, чаще обращаются за PAD. В обзоре исследований, посвященных изучению распространенности расстройств личности, среди лиц, запрашивающих PAD, отмечается, что в нескольких отчетах их число составляло более 50% выборки; авторы подчерк-

нули значительную частоту суицидального поведения при расстройствах личности, его изменчивый характер и существование научно обоснованных методов лечения для его облегчения⁶. В другом обзоре показано непропорциональное обращение за PAD по психиатрическим показаниям у женщин, которые составляли 69–77% в нескольких сериях клинических случаев⁷. Авторы отметили, что женщины также чаще совершают суицидальные попытки и обычно предпочитают менее насильственные методы, такие как передозировка лекарств. В связи с этим авторы предположили, что PAD может служить заменой самоубийству, особенно у женщин, и призвали к дальнейшим исследованиям по этому вопросу.

Серьезность решения о запросе такой необратимой и окончательной процедуры, как PAD, предполагает необходимость особой тщательности при оценке соответствия критериям включения. Однако, часто оказывается, что это не так. Обзор 66 случаев PAD в Нидерландах показал, что в 55% случаев документирование способности принимать решения принималось на основании общего впечатления без прицельной оценки конкретных способностей, связанных с возможностью принятия решения и понимания их последствий⁸. Более того, в 12% случаев проведения PAD, среди врачей, проводивших оценку, существовали разногласия относительно полноценности дееспособности пациента. Авторы пришли к выводу, что способность к принятию решений у пациентов с психическими расстройствами, обращающихся за PAD, не проверяется тщательным образом, и этот подход, по-видимому, принимается комитетами, рассматривающими эти дела. В некоторых юрисдикциях пациент с психическим расстройством не обязан проходить обследование у психиатра перед PAD, что повышает вероятность недостаточной оценки.

Недавние данные о случае из Нидерландов подчеркивают важность тщательной оценки, поскольку существует вероятность ошибочной постановки диагноза, что может привести к неправильному лечению пациента⁹. В данном случае после тщательного анализа было установлено, что пациент, обратившийся за PAD в связи с невыносимыми слуховыми галлюцинациями, на самом деле страдал от навязчивых мыслей, требующих лечения когнитивно-поведенческой терапией. Авторы рекомендуют получать «обязательное повторное заключение психиатра, специализирующегося на расстройстве пациента», которое в настоящее время не требуется.

Итак, что мы имеем? Из полученных данных следует, что многие из первоначальных опасений относительно проведе-

ния PAD пациентам с психическими расстройствами усиливаются в ходе текущей практики. Эта процедура может использоваться вместо получения помощи; также кажется, что для пациентов, особенно для женщин, данная процедура представляется заменой самоубийству; сложные оценки необходимых критериев, по-видимому, часто проводятся очень поверхностно. Хотя мы пока не располагаем необходимыми данными, стоит обратить внимание на долгосрочные последствия для психиатров и пациентов психиатрических учреждений. Данная практика представляет собой посыл о том, что состояние пациентов может быть безнадежным, в связи с чем не стоит прилагать усилия по лечению или получению помощи, и что пациенты могут рассматривать смерть как приемлемую альтернативу. Эта точка зрения противоречит основным принципам психиатрии, которая ставит своей целью поддерживать надежду, предотвращать самоубийства и помогать людям находить смысл в жизни. Перспектива распространения проведения PAD пациентам с психическими расстройствами действительно вызывает беспокойство.

Paul S. Appelbaum

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

Перевод: Исакуляя Елизавета Леоновна, г. Москва

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. Calati R, Olié E, Dassa D et al. *J Psychiatr Res* 2021;135:153-73.
2. Bartsch C, Landolt K, Ristic A et al. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:545-52.
3. Nicolini ME, Kim SYH, Churchill ME et al. *Psychol Med* 2020;50:1241-56.
4. Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2018;17:145-6.
5. Gamage M. She sought help in crisis and was suggested MAID instead. *The Tyee*, August 9, 2023.
6. Mehlum L, Schmahl C, Berens A et al. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2020;7:15.
7. Nicolini ME, Gastmans C, Kim SYH. *Br J Psychiatry* 2022;220:10-3.
8. Doernberg SN, Petet JR, Kim SY. *Psychosomatics* 2016;57:556-65.
9. van Veen SMP, Scheurleer WFJ, Ruijsch ML et al. *Psychiatr Serv* 2020;71:621-3.

DOI:10.1002/wps.21153

Социальные детерминанты психического здоровья и расстройств: доказательная база, профилактика и рекомендации

James B. Kirkbride¹, Deidre M. Anglin^{2,3}, Ian Colman⁴, Jennifer Dykxhoorn¹, Peter B. Jones^{5,6}, Praveetha Patalay^{7,8}, Alexandra Pitman^{1,9}, Emma Sonesson¹⁰, Thomas Steare⁷, Talen Wright¹, Siân Lowri Griffiths¹¹

¹Division of Psychiatry, University College London, London, UK; ²City College, City University of New York, New York, NY, USA; ³Graduate Center, City University of New York, New York, NY, USA; ⁴School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁵Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁶Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; ⁷Medical Research Council Unit for Lifelong Health and Ageing, University College London, London, UK; ⁸Centre for Longitudinal Studies, Social Research Institute, University College London, London, UK; ⁹Camden and Islington NHS Foundation Trust, London, UK; ¹⁰Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; ¹¹Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK

Люди, находящиеся в неблагоприятных социальных условиях, обладают повышенной уязвимостью к развитию психических расстройств на протяжении всей жизни, что часто обусловлено структурными факторами, порождающими и поддерживающими межпоколенческие циклы неблагополучия и плохого здоровья. Решение этих проблем является насущным вопросом социальной справедливости. В данной статье мы предлагаем стратегический подход к воздействию на социальные детерминанты, обуславливающие проблемы в сфере психического здоровья. Опираясь в максимально возможной степени на достоверные доказательства, в первую очередь мы систематизируем литературу, подтверждающую причинно-следственную связь между социальными факторами и последующими исходами в области психического здоровья. Учитывая широту данной темы, мы сосредоточиваемся на наиболее распространенных социальных детерминантах, актуальных в течение всей жизни, и на тех, которые являются общими для большинства психических расстройств. Мы преимущественно опираемся на имеющиеся доказательства из стран Глобального Севера, признавая, что в других глобальных контекстах будут как аналогичные, так и уникальные наборы социальных детерминант, требующие равного внимания. Большая часть представленных данных касается психического здоровья маргинализированных групп, подвергающихся воздействию множества насаивающихся социальных факторов риска. Эти группы включают беженцев, лиц, ищущих убежища, бездомных, этнические и расовые меньшинства; лесбиянок, геев, бисексуалов, трансгендеров и квир-групп; а также живущих в нищете. Далее мы представляем профилактическую программу для концептуализации воздействия социальных детерминант на психическое здоровье и расстройства, которая может направлять необходимые стратегии первичной профилактики, способные сократить неравенство и улучшить психическое здоровье населения. В продолжение, мы осуществляем обзор доказательств, касающихся потенциальных профилактических стратегий для вмешательства в социальные детерминанты психического здоровья. Эти вмешательства в основном относятся к области универсальных, селективных и индикативных стратегий первичной профилактики, однако мы также кратко рассматриваем важные вторичные и третичные стратегии, направленные на реабилитацию у лиц с уже существующими психическими расстройствами. Наконец, мы предлагаем семь ключевых рекомендаций, основанных на принципах социальной справедливости, представляющих собой план действий в области исследований, политики и здравоохранения. Внедрение этих рекомендаций бы интенсифицировать усилия по воздействию на модифицируемые социальные детерминанты, влияющие на психическое здоровье населения.

Ключевые слова: Психическое здоровье, психическое расстройство, социальные детерминанты, социальные факторы риска, профилактика, маргинализированные группы, психическое здоровье населения, социальная справедливость

Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I, Dykxhoorn J, Jones PB, Patalay P, Pitman A, Sonesson E, Steare T, Wright T, Griffiths SL. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):58-90. doi: 10.1002/wps.21160

Социальные детерминанты здоровья представляют собой наиболее модифицируемый комплекс мишеней для воздействия из доступных в настоящее время с целью предупреждения возникновения проблем с психическим здоровьем и психических расстройств, а также содействия ментальному благополучию нашего населения. Социальные детерминанты психического здоровья охватывают комплекс структурных условий, которым люди подвергаются на протяжении всей жизни, от зачатия до смерти, влияющих на исходы психического здоровья индивида и способствующих различиям внутри групп населения и между ними. К таким структурным условиям относятся следующие факторы: доход, трудовая занятость, социально-экономический статус, образование, продовольственная безопасность, обеспеченность жильем, социальная поддержка, дискриминация по тем или иным признакам, неблагополучное детство, социальные и физические условия непосредственно в местах проживания, а также доступность медицинской помощи. Важно отметить, что наши шансы столкнуться с защитными или вредными социальными факторами «определяются распределением денег, власти и ресурсов на глобальном, национальном и местном уровнях, которые, в свою очередь, зависят от политических решений»¹. Такие детерминанты, следовательно, не распределяются случайно или благоприятно внутри или между групп населения, а проявляются через системы и институты власти, которые зачастую порождают и воссоздают межпоколенческое неравенство возможностей для достижения безопасной, стабильной, благополучной и здоровой жизни.

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что риск развития любых психических нарушений неразрывно связан с нашими жизненными обстоятельствами²: среди маргинализированных слоев общества распространенность психической патологии несоизмеримо выше. Поскольку проблемы психического характера может быть незримой силой, подавляющей жизненные возможности, включая как продолжительность³, так и качество⁴ прожитых лет, улучшение психического здоровья населения за счет разработки эффективных профилактических стратегий, направленных на модифицируемые социальные факторы риска, должно рассматриваться как важнейший вопрос социальной справедливости⁵.

Мы находимся на пороге момента не только в понимании потенциальной причинной роли модифицируемых социальных детерминант в возникновении (или усугублении) проблем психического здоровья, но и в определении наших ответных действий на них через эффективные стратегии профилактики, сокращающие неравенство в бремени психиатрической заболеваемости между различными группами населения и внутри них. Можно сказать, что за последние два десятилетия биомедицинский подход к пониманию психических расстройств получил некоторое развитие, в то время как изучение значимости роли психосоциальных факторов в возникновении психических расстройств оставалось на периферии научных открытий и клинической психиатрии. Мы расширили наши знания о неизменных, перекрывающихся (плейотропных) и полигенных основах психических расстройств, которые могут

помочь объяснить, почему некоторые индивиды более подвержены риску разнообразной психопатологии, чем другие⁶. Также мы достигли лучшего понимания того, насколько сложной, вероятно, является нейробиология различных психических нарушений⁷, таких как депрессия, психоз и биполярное расстройство. В то же время этот прогресс демонстрирует и то, как ограничены наши возможности по преобразованию полученных знаний в эффективные клинические цели для предотвращения расстройств или облегчения симптомов. Перспективы персонализированного прогноза и подбора терапии остаются недостижимыми в рутинной клинической практике⁸. Основные фармакологические методы лечения депрессии, тревоги, психозов и биполярного расстройства остаются практически неизменными с момента их первой разработки в XX веке⁹; резистентность к лечению затрагивает 20–60% наших пациентов¹⁰; и фармакологическая индустрия за последние 20 лет в значительной степени отошла от открытия новых препаратов, используемых для лечения психических расстройств¹¹.

За последние два десятилетия мы наблюдали по меньшей мере два колоссальных преобразования в области психического здоровья. Во-первых, беспрецедентный рост общественной осведомленности и защиты интересов по вопросам психического здоровья, благополучия и болезни, хоть и был сконцентрирован в странах Глобального Севера, вызвал политическое давление на институты и правительства других стран с целью принятия мер по борьбе с глобальным бременем психических расстройств². Преобразования были настолько масштабными, что пропаганда психического здоровья и благополучия теперь определена как конкретный результат в Целях устойчивого развития Организации Объединенных Наций (ООН) наряду с задачами по борьбе с разнообразными социальными детерминантами здоровья, включая бедность, неравенство, для достижения равенства полов, социальную справедливость – к 2030 году¹². Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также признает острую необходимость в решении вопросов влияния окружающей среды и социальных связей на наше психическое здоровье. В недавнем Докладе о психическом здоровье в мире² Т. Ghebreyesus, Генеральный директор ВОЗ, вновь утвердил обязательство Организации по «преобразованию окружающей среды, влияющей на наше психическое здоровье» для улучшения психического благополучия и предотвращения развития психических расстройств.

Во-вторых, в последние 20 лет наблюдалось продолжительное снижение общественной стигматизации и усиление положительного восприятия тяжелых психических расстройств, таких как депрессия (особенно среди так называемых «миллениалов» и «поколения Z»^{13,14}), параллельно с устойчивым ростом числа людей, обращающихся за помощью по вопросам психического здоровья. Этот процесс привел к колоссальной перегрузке клинических служб, задачами которых является оказание психиатрической помощи первого, второго и третьего уровня. В то же время существуют данные, указывающие на то, что экономические инвестиции в сферу психического здоровья в мировом масштабе продолжают значительно отставать от актуальной потребности в ней². Например, в Англии 54%-ный рост направлений в государственные службы психического здоровья с 2016 по 2022 год сопровождался лишь 10,9%-ным реальным увеличением финансирования услуг, что подчеркивает растущий разрыв в доступности психиатрической помощи для населения^{15,16}. Этот разрыв был зафиксирован повсеместно для пациентов, страдающих депрессией¹⁷ и психозами², но особенно велик в странах с низким и средним уровнем дохода¹⁸.

За последние два десятилетия возросшая потребность в психиатрической помощи распределилась среди населения не случайным образом, а четко следует по социальным, демографическим и экономическим направлениям, в соответствии с которыми возникает неравномерное соотношение между имеющимся у населения проблемами с психическим здоровьем и доступностью психиатрической помощи².

Наиболее явно эта проблема обнаруживается среди детей

и молодежи. Учитывая, что подростковый возраст представляет собой критический период в развитии нервной системы, психики, поведения и социальных навыков, неудивительно, что многие проблемы с ментальным здоровьем впервые проявляются именно в этот период. В одном из недавних систематических обзоров, опубликованном до пандемии, описано, что примерно одна треть, половина и две трети любого психического расстройства дебютируют уже к 14, 18 и 25 годам соответственно¹⁹. В США доля студентов университетов – обычно в возрасте от 18 до 22 лет, – которые сообщили о получении психиатрической помощи, выросла с 19% в 2007 году до 34% в 2017 году²⁰. Кроме этого, в США с 2012 года отмечается резкий скачок самостоятельно выявленных симптомов депрессии среди детей младшего подросткового возраста с пиком в 2018 году (более поздние данные недоступны)²¹. Эти тенденции прослеживаются повсеместно. Другие исследования, проведенные на территориях США²², Канады²³, Европы²⁴, Франции²⁵, Исландии²⁶ и Австралии^{27,28}, также отмечают быстрый рост распространенности депрессии, тревоги, самоповреждений, расстройств пищевого поведения, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и суицидов среди подростков, начиная с 2010 года, в особенности это касается лиц женского пола^{26,27,30,31}. С другой стороны, существуют и данные, которые демонстрируют снижение распространенности расстройств, связанных с употреблением алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ)^{24,32,33}, за упомянутый период.

Описанные изменения в распространенности психиатрических проблем среди детей и молодежи зависят как от оцениваемого периода²¹, так и от выборки²². Хрестоматийный пример эффекта периода, пандемия COVID-19, которая оказала лишь минимальное долгосрочное влияние на психическое здоровье в общей популяции^{34,35}, но значительно сильнее отразилась на детях и молодежи, которые испытали на себе всю тяжесть ограничительных мер^{25,34,35}. Например, в Англии с начала пандемии до июля 2022 года обращаемость лиц младше 18 лет в государственные психиатрические учреждения выросла на 20,4%¹⁵. Такая закономерность отмечается и в некоторых других странах^{34,35}, распространяясь и на показатели суицида, особенно среди девочек³⁴. Неравномерное ухудшение психического здоровья за время пандемии COVID-19 зарегистрировано среди женщин^{36–38}, домохозяйств с низким доходом³⁶, для некоторых расовых, этнических³⁸, гендерных и сексуальных³⁹ меньшинств, а также мигрантов⁴⁰.

Все прочие потрясения (такие как продовольственный, энергетический и экономический кризисы, глобальные конфликты, расовое притеснение), наряду с продолжающимися климатическими изменениями, также способствуют нарушениям психического здоровья, неравномерно распространяющимся в популяции. Эти потрясения влияют на свободу передвижения, социальные связи, уровни изоляции и одиночества. Влияют на экономическую устойчивость, обостряя проблемы занятости, дохода, образования, продовольственной и жилищной безопасности. Ограничивают способность людей влиять на собственную жизнь и сохранять автономность, угрожая жизни, благосостоянию и гражданским свободам, независимо от уровня разрыва в обществе: межличностного, отраслевого или систематического; независимо от причин переселения: война или насилие, политическая нестабильность или климатические катаклизмы. Подобные потрясения неизбежно скрывают более хроническое, всеобъемлющее воздействие негативных социальных факторов, которые подрывают возможности людей поддерживать свое психическое благополучие, восстанавливаться от психических проблем и предотвращать будущие заболевания. Повторяющееся воздействие этих факторов может закрепить в поколениях циклы неблагоприятия, которые влияют и на личностном, и на семейном, и на региональном уровнях на неравенство в области психического здоровья^{2,41}.

В этих критических обстоятельствах мы заявляем о необходимости в полной мере интегрировать концепцию социальных детерминант в биопсихосоциальную модель пси-

хического здоровья и болезни. Для этого требуется установить степень, в которой разнообразие социальные факторы могут становиться причиной ухудшения психического здоровья и неравномерного повышения риска развития психических расстройств. Что, в свою очередь, требует понимания механизмов и путей, которые лежат в основе этой причинно-следственной связи. Только вооружившись этими знаниями, мы сможем уверенно спонсировать, развивать, проверять и реализовывать профилактические стратегии, основанные на доказательствах, направленные на борьбу с социальными факторами, которые влияют на проявление психических расстройств на уровне популяции. В свою очередь, это может снизить вопиющее неравенство в психических, физических и социальных исходах, которые являются результатом низкого уровня психического здоровья. Государственные программы по обеспечению психического здоровья должны дополнять существующие доказательные подходы в клинической психиатрии, показавшие свою терапевтическую эффективность на индивидуальном уровне.

В этой статье мы представляем план действий по осуществлению этой амбициозной, но необходимой революции. В начале мы описали существующие данные, подтверждающие наличие причинно-следственной связи между ключевыми социальными факторами, психическим здоровьем и проявляющимися психическими расстройствами. Мы сфокусировались на тех детерминантах, которые могут оказывать обширное влияние на ряд основных психических расстройств в мировом масштабе и/или широко распространены в обществе, и, следовательно, могут предоставить большие возможности для профилактики психического здоровья населения. Среди этих факторов были и те, что представлены на индивидуальном или семейном уровнях (включая социоэкономическое неблагополучие, дискриминацию, изоляцию и одиночество, неблагополучное детство и детские травмы), а также в более широкой социальной среде (неблагоприятный район, социальный капитал, физическая среда, климатические изменения). Особое внимание в нашем обзоре уделено угнетению женщин; лесбиянок, геев, бисексуалов, трансгендеров и квир персон (ЛГБТК+)*; мигрантов и этнических меньшинств. На протяжении всего текста мы приводим самые надежные количественные данные там, где это возможно, и отмечаем, когда имеющейся информации недостаточно. Одним из ограничений этого подхода является то, что большая часть данных (хотя и не все^{напр. 42}), на которые мы опираемся, получена в странах с высоким уровнем дохода на Глобальном Севере. Преодоление неравномерного распределения сведений не входит в задачи нашего обзора, однако является непосредственным вызовом для достижения глобального прогресса в реализации Целей по устойчивому развитию ООН в области психического здоровья^{12,43}. В тех случаях, когда это возможно, мы обращаем внимание на данные, которые были получены на Глобальном Юге, учитывая при этом уникальность контекста, в котором социальные факторы проявляют себя, влияя на психическое здоровье.

Далее мы представляем профилактическую программу для концептуализации влияния социальных факторов на психические расстройства и здоровье на популяционном уровне, и как это понимание может обосновать и направить профилактические стратегии для улучшения общественного психического здоровья. В рамках этой концепции мы представляем фундаментальную идею о лечении целых популяций, наравне с преобладающей моделью индивидуального подхода в клинической психиатрии. В данном случае лечение в широком смысле может включать и универсальные, и селективные, и индикативные стратегии как первичной профилактики, которые направлены на отдельные социальные факторы, влияющие на психическое здоровье и болезни на популяционном уровне, так и вторичной или третичной профилактики, направленных на помощь людям с уже существующими проблемами с психическим здоровьем. Используя эту концепцию, далее мы рассматриваем существующие данные об эффективности и результативности (неполного) набора универсальных, селективных и индикативных стратегий, воздействующих на социальные

детерминанты для профилактики и снижения ущерба вследствие психических расстройств. В заключительном разделе статьи, собрав воедино имеющиеся данные, мы предлагаем комплекс из семи рекомендаций к действию, как план улучшения психического здоровья населения и сокращения неравенства в отношении психического здоровья и расстройств.

СОЦИАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И РАССТРОЙСТВА: НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

Социальные детерминанты индивидуального уровня

Социоэкономическое неблагополучие

Социоэкономическое неблагополучие – фундаментальный фактор, определяющий состояние психического здоровья на протяжении всей жизни⁴⁴⁻⁴⁶. Как в странах с высоким уровнем дохода⁴⁵, так и в странах с низким и средним уровнем дохода⁴² отмечаются выраженные социоэкономические градиенты для множества исходов по психическому здоровью. Социоэкономическое неблагополучие может быть определено несколькими способами и является многогранным конструктом, включающим различные сферы, такие как образование^{47,48}, финансовое положение^{49,50}, род деятельности⁵¹⁻⁵³, а также уровень жизни^{54,55}. Все эти аспекты оказывают свое влияние на психическое здоровье и расстройства, и социальное неравенство в области психического здоровья может возникать в результате серии взаимосвязанных структурных и культурных процессов, происходящих в обществе.

С точки зрения структуры, социальная стратификация создает неравный доступ к ресурсам, таким как материальный достаток и знания, которые помогают человеку избежать воздействия губительных стресс-факторов⁴⁶. Более высокий уровень материального положения и доходов обеспечивает доступ к основным ресурсам, благоприятствующим лучшему психическому здоровью, таким как полноценное и безопасное жилье⁵⁵, достаточная продовольственная безопасность⁵⁴, эффективное здравоохранение. Снижение дохода оказывает гораздо большее влияние на психическое здоровье, чем рост дохода⁴⁹, а дополнительные финансовые стресс-факторы, такие как волатильность дохода, субъективная незащищенность в сфере труда, взлезание в долги, связаны с ухудшением психического здоровья^{50,56,57}. Следует отметить, что сам по себе низкий уровень психического здоровья также может влиять на заработок и порождать финансовый стресс, то есть связь между социоэкономическим неблагополучием и психическим здоровьем, вероятно, двусторонняя⁵⁸. Действительно, хотя долгое время ведется дискуссия о так называемых теориях «социальной обусловленности» и «социальном дрейфе» в контексте психических заболеваний⁴⁶, признание двусторонней и циклической связи между социоэкономическим неблагополучием и психическим здоровьем, вероятно, будет критически важным для эффективной реализации стратегий профилактики, прерывающих межпоколенческую передачу средовых рисков психических расстройств². Поскольку социоэкономическое неблагополучие является одновременно и фактором риска, и последствием психических расстройств, определение ключевых периодов жизни для вмешательства является критическим шагом к эффективной профилактике. Здесь мы отмечаем необходимость использования более совершенных методов определения причинно-следственных связей для решения этих задач в наблюдательных исследованиях.

Социоэкономическое неблагополучие в раннем возрасте может особенно негативно влиять на последующее психическое здоровье. Например, в систематическом обзоре данных по детям и подросткам⁵⁹ 52 из 55 исследований (по большей части из стран с высоким уровнем дохода), включая 25 лонгитюдных, выявили обратную связь между проблемами с психическим здоровьем и социоэко-

номическим положением. У детей, росших в условиях социоэкономического неблагополучия, в 2–3 раза чаще возникали проблемы с психическим здоровьем по сравнению со сверстниками, не находившимися в подобных условиях, при этом уровень риска ассоциировался как с продолжительностью, так и с тяжестью неблагоприятного воздействия. Аналогичные связи выявлены и в отношении СДВГ⁶⁰. Исследования, проведенные в Дании^{61,62}, демонстрируют обратную связь между риском развития шизофрении во взрослом возрасте у тех детей, чьи родители имели низкий доход в период воспитания ребенка, независимо от психического здоровья и образования родителей. Данные когортного исследования из Великобритании также указывают на то, что дети, выросшие или оказавшиеся в нищете, чаще испытывают проблемы с психическим здоровьем к 11 годам, независимо от наследственной отягощенности⁶³. И в довершение, в систематическом обзоре данных из стран с низким и средним уровнем дохода (включающем преимущественно кросс-секционные исследования, но с распространением на лонгитюдные) авторы также обнаруживают связь между бедностью и депрессией во взрослом возрасте⁴².

Говоря о причинно-следственной связи, воздействие социоэкономического неблагополучия в раннем возрасте может повышать риск развития психических проблем через несколько различных механизмов, основанных на потенциальных биологических, психологических и социальных путях⁶⁴. Систематический обзор исследований, проведенных в странах с низким и средним уровнем дохода, демонстрирует, что образование, продовольственная небезопасность, социоэкономическое положение и финансовый стресс оказывают более стабильный эффект на риск развития наиболее распространенных психических расстройств, чем доход и трудовая занятость⁴². В семьях с недостаточными финансовыми ресурсами часто не удовлетворяются базовые потребности, а недостаток питания во время беременности повышает риск развития некоторых психических расстройств, включая шизофрению, в более позднем возрасте (см. ниже)⁶⁵. Продолжающееся социоэкономическое неблагополучие семьи также способствует хроническому стрессу у родителей, что может влиять на подход к воспитанию и стабильность в семейной среде, а также в долгосрочной перспективе может приводить к сокращению возможностей получения образования и трудоустройства у детей. Неравенство с области психического здоровья в зависимости от уровня образования обнаруживается на протяжении всей жизни. Более ранний возраст ухода из школы, меньшее количество лет официального образования и более низкий уровень образования связаны со ухудшением психического здоровья и повышенным риском суицида в будущем^{48,66}. Влияние образования на психическое здоровье, вероятно, оказывается различными способами, такими как определение социального статуса и дохода человека в будущем, хотя эти связи частично могут быть обусловлены смещением с другими факторами ранних лет жизни (таких, как трудное детство)⁶⁷.

Неблагоприятные факторы раннего развития

Существуют убедительные данные, что неблагоприятные факторы раннего развития (речь идет о пренатальном и перинатальном периодах), включающие стресс и недоедание у матери, акушерские осложнения, могут оказывать огромное влияние на психическое здоровье ребенка десятилетия спустя⁶⁸.

Подобные явления не воздействуют на всех людей одинаково, что делает их в значительной мере социально обусловленными факторами риска психического здоровья потомства. Например, социоэкономический статус родителей и пребывание в условиях неравенства доходов связаны с неблагоприятными исходами родов⁶⁹. Более того, данные, полученные в США, демонстрируют последовательные доказательства расовых/этнических различий в частоте неблагоприятных исходов у рожениц и новорожденных (таких, как преждевременные роды, низкая масса тела при рождении и младенческая смертность), которая выше среди афроамери-

канцев, латиноамериканцев и коренных народов, чем среди белых нелатиноамериканского происхождения и азиатов, а также в получении пренатального ухода⁷⁰. Предположительно эти различия появляются в результате структурного расизма, который действует на нескольких уровнях, влияя на «знания женщины об уходе за ребенком (индивидуальный); степень поддержки, которую женщина получает от семьи, друзей и общества (социальный); опыт расизма и прочих социальных и средовых стрессоров (социальный); отношение к ней со стороны медицинских работников (институциональный); политика и принципы работы ее страховой компании (системный)»^{70,стр.124}.

Существуют также убедительные доказательства того, что стрессоры, воздействующие на беременную женщину, такие как финансовый стресс и трудности в отношениях, связаны с повышенным риском множества (если не всех) поведенческих и психических изменений у детей: нарушение нейрочувствительного развития⁷¹, негативная аффективность⁷¹, экстернализированные и интернализированные проблемы в детстве⁷¹, аутистические черты⁷¹, пограничное расстройство личности⁷¹, тревога⁷¹, депрессия^{71,72} и психоз⁶⁸. Тем не менее, описанная связь не наблюдалась повсеместно. Например, в систематическом обзоре данных по СДВГ и расстройствам аутистического спектра обнаружено, что доказательства ограничивались исследованиями низкого качества («случай – контроль»), что позволяет усомниться в наличии причинно-следственной связи⁷³.

Пренатальная алиментарная недостаточность на фоне голода матери также была ассоциирована с риском психических расстройств⁶⁵, хотя причинно-следственная связь также под вопросом. В другом систематическом обзоре тоже были обнаружены данные, подтверждающие защитный эффект от пренатального приема мультивитаминных добавок в отношении расстройств аутистического спектра⁷⁴, однако эти данные ограничивались исследованиями высокого качества. Удивительно, но существует лишь немного исследований, изучающих связь между пренатальным питанием и распространенными психическими расстройствами, и отсутствуют систематические обзоры по этой теме, хотя некоторые лонгитюдные исследования продемонстрировали связь с расстройствами настроения и поведения в детстве⁷⁵⁻⁷⁷, сохраняющуюся даже после поправки на психическое здоровье матери в перинатальный период, курение и употребление алкоголя во время беременности. Дефицит витамина Д в раннем возрасте также часто связывают с более высоким риском множества психических расстройств⁷⁸, но недавние исследования, изучавшие причинно-следственные связи, не подтверждают это для депрессии⁷⁹⁻⁸¹, шизофрении⁸² и болезни Альцгеймера⁸¹.

Понимание механизмов причинной связи, через которые любое пренатальное воздействие может повлиять на психическое здоровье потомства, является первостепенной задачей психиатрической эпидемиологии. Обнаруженные связи могут быть особенно чувствительны к искажающему воздействию оставшихся незамеченными переменных и эффектам выборки, в первую очередь, из-за психического здоровья и поведения матери. Циклический характер взаимоотношений между перинатальным психическим здоровьем, социальными невзгодами, стрессом у матери, поведением матери (включая употребление алкоголя и других психоактивных веществ), материнским уходом и питанием⁸³ может приводить к каскаду воздействия социальных факторов, которые ухудшают прогноз для ребенка (все из которых ассоциированы с риском психических расстройств), в том числе и вероятности инфекций в раннем возрасте (с более сильной связью между некоторыми инфекциями и психозом⁶⁸, а не депрессией⁸⁴), акушерским осложнениям^{68,85}, особенностям нейроразвития⁸⁶, неблагоприятному детству⁸⁷, поведенческим и психическим нарушениям⁸⁸. В случае подтверждения этих данных, потребуется разработка государственных стратегий в области психического здоровья населения, направленных на улучшение условий для беременных, родителей и семей в целом, так как подобное вмешательство может повысить уровень психического благополучия у родителей и детей.

Неблагополучное детство

Неблагополучное детство является одним из наиболее подробно описанных социальных детерминант нарушений психического здоровья. Хотя общепризнанного определения для этого понятия не существует, McLaughlin объясняет данное неблагополучие как «опыт, скорее всего, требующий значительных усилий для адаптации со стороны среднестатистического ребенка и являющийся отклонением от ожидаемых условий среды»^{89,стр.363}. На сегодняшний день, многие исследования сосредоточены на «основном наборе» проблем, которые включают жестокое обращение с детьми (физическое, сексуальное или эмоциональное насилие; беспризорность; домашнее насилие) и семейную дисфункцию (употребление психоактивных веществ, психическая болезнь или заключение под стражу родителя или другого члена семьи; разлука с родителями или развод). В фундаментальном исследовании, изучавшем последствия подобного негативного детского опыта⁹⁰, было установлено, что он повышает риск депрессии, суицидальных попыток и злоупотребления психоактивными веществами в 4–12 раз. Все чаще представление о неблагополучном детстве расширяют, включая в него межличностные проблемы за пределами семейной обстановки (например, подверженность психологической травле)⁹¹.

Неблагоприятный детский опыт, к сожалению, встречается чрезвычайно часто^{89,92,93}. Например, по оценке Всемирных Исследований Психического Здоровья двое из пяти человек сталкивались в детстве, как минимум, с одной из форм неблагоприятного детского опыта⁹⁴. Эти формы разделены на кластеры, которые встречаются в популяции с разной частотой и распределены неравномерно⁹⁵. В частности, большее социоэкономическое неблагополучие, которое повышает напряжение у родителей и внутри семьи⁹⁶, является одним из самых явных и сильных явлений, обуславливающих неблагоприятный детский опыт^{95,97}; по последним данным, это происходит опосредованно через влияние на психическое здоровье родителей⁹⁷. Дети, выросшие в проблемных семьях^{98,99}, рожденные матерями-подростками⁹⁵, а также выросшие в неполных семьях⁹⁹, чаще сталкиваются с множеством форм неблагоприятного детского опыта. Более того, учитывая и системное неравенство в социоэкономическом благополучии, существуют убедительные доказательства того, что женщины, этнические и расовые меньшинства и коренные народы чаще сталкиваются с множеством форм неблагоприятного детского опыта^{100,101}.

Связь между психиатрической патологией в целом, депрессией, тревогой, самоповреждением, психозами и суицидом в детском, подростковом и взрослом возрастах и неблагоприятным детским опытом подтверждена качественными проспективными и ретроспективными исследованиями^{95,102-105}. Говоря о причинно-следственной связи, доля популяционного риска (часть расстройств, которые могут быть гипотетически предотвращены посредством прекращения пагубного воздействия) при неблагоприятном детском опыте значительна и составляет 28,2% для всех психических расстройств у детей и подростков⁹² и 29,8% у взрослых.

Эпидемиологические данные уверенно подтверждают, что подходы к снижению неблагоприятного детского опыта и его воздействия являются перспективными направлениями для сокращения распространенности психических расстройств в популяции⁹⁶. Тем не менее, важно отметить, что требуется дальнейшее изучение сложных взаимосвязей между детским неблагоприятным опытом и психическими расстройствами. Свежие результаты исследований, касающихся методов измерения^{91,106} и построения прогностических моделей^{107,108}, предоставляют возможности для внедрения и оценки политических и практических решений этой широко распространенной общественной проблемы.

Миграция

Мигранты подвержены воздействию сложного набора социальных детерминант психического здоровья. Это приводит к неравномерному бремени некоторых психических

проблем, особенно психотических расстройств. Частота психотических расстройств среди мигрантов впервые была описана Ødgergaard в 1932 году у норвежцев, мигрировавших в США¹⁰⁹, а последующие исследования подтвердили устойчивость этого феномена во многих группах мигрантов и их потомков¹¹⁰, причем как среди экономических мигрантов¹¹¹, так и среди беженцев^{112,113}. Данные о том, что среди беженцев и тех, кто ищет убежища, высока распространенность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), также подтверждаются¹¹⁴.

Подтверждается ли эта закономерность для других психических расстройств (депрессии, тревоги, биполярного расстройства без психотических симптомов, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ) и суицида – требует уточнения, так как, по некоторым данным, частота этих расстройств среди мигрантов может быть даже ниже, чем среди остального населения^{111,115-117}. Большинство исследований, в которых изучались распространенные психические расстройства среди беженцев, ищущих убежища, и вынужденных мигрантов, лишены группы сравнения, но доступные данные демонстрируют более высокую распространенность депрессии и тревоги у перемещенных лиц, чем в общей популяции^{114,118}.

Существует несколько объяснений для этих потенциально разнообразных результатов, в частности ошибка при формировании выборки, обусловленная тем, что люди с психическими расстройствами реже мигрируют. Такой эффект значительно менее вероятен при изучении популяции вынужденных переселенцев. Повышенная распространенность психозов среди экономических мигрантов и беженцев может, на первый взгляд, ставить под сомнение подобные объяснения, однако более молодой возраст при миграции ассоциирован с большим риском психоза¹¹⁹, что говорит о меньшем влиянии «положительного отбора» среди тех, кто эмигрирует в более юном возрасте.

Иные объяснения повышенной распространенности психических расстройств среди мигрантов и их потомков, а также некоторых других психических расстройств среди беженцев и ищущих убежища включают хроническое социоэкономическое и социальное неблагополучие до, во время и после миграции^{120,121}. Например, мигранты могут быть подвержены воздействию множества социальных, экономических, политических и средовых факторов, которые служат толчком к миграции и повышают риск развития психических проблем. Среди таких факторов можно отметить нищету, безработицу, недостаток продовольствия, военные конфликты, насилие и природные катаклизмы^{122,123}. Сам процесс миграции подразумевает переселение и потерю места жительства. Эти события могут быть травмирующими, подрывающими ощущение безопасности, создавая неопределенность и стресс, кроме этого, зачастую включающими длительную разлуку с семьей¹²⁴⁻¹²⁶ и повышенные риски для жизни и личной безопасности¹²⁴. Например, от 40 до 90% беженцев сообщают о травмирующем опыте во время миграции^{118,122,127}, включая насилие, эксплуатацию и заключение под стражу во время поиска убежища¹²⁸. В конце концов, адаптация в принимающей стране может быть отдельным испытанием для мигрантов и беженцев: высокий стресс аккультурации, недоступность рынка труда, нестабильная занятость, жилищная неопределенность и социоэкономическая депривация^{129,130}.

Существуют убедительные доказательства причинно-следственной связи между постмиграционной средой и проблемами психического здоровья среди мигрантов и их потомков¹³¹. Хотя обнаруживается более низкая частота расстройств настроения и тревожных расстройств среди мигрантов по сравнению с жителями принимающей страны¹³², показатели среди детей мигрантов аналогичны или повышены по сравнению с большинством населения^{132,133}. Риск возникновения психоза также повышен среди детей мигрантов и может сохраняться у внуков¹³⁴. Постмиграционный опыт связан с дискриминацией и структурным расизмом^{125,140,141}, высоким уровнем социальной изоляции и исключения^{135,140,141}. Предполагается, что такой опыт может приводить к психосоциальной беспомощности^{142,143}, а свежие исследования подтверждают, что этот механизм может

объяснять неравномерность в риске психозов как у мигрантов, так и у представителей этнических и расовых меньшинств¹⁴⁴. Большинство мигрантов ищут лучшей жизни в новой стране^{145,146}, что, в случае разочарования, также может приводить к психическим расстройствам¹⁴⁷. Мигранты часто сталкиваются с преградами при обращении за высококачественной, своевременной и культурно адаптированной психиатрической помощью¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, что ухудшает выздоровление и долгосрочный прогноз в случае наличия психического расстройства.

Этническая и расовая дискриминация

Независимо от статуса мигранта, многие десятилетия фиксируется этническая и расовая неоднородность в распространенности различных психических расстройств, особенно в странах с высоким уровнем дохода¹¹⁰. Паттерны этих различий между расовыми и этническими категориями сложны: среди меньшинств выявляется более высокий уровень психологического дистресса и симптомов распространенных психических расстройств, чем в белой популяции¹⁵¹, однако заболеваемость и распространенность депрессии, тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, во многих группах меньшинств ниже^{152,153}. С другой стороны, существуют устойчивые доказательства, демонстрирующие повышенную частоту психотических симптомов и расстройств среди этнических и расовых меньшинств, особенно среди групп, воспринимаемых как социокультурно более далекие от расового и этнического большинства в странах с высоким уровнем дохода^{144,152}. Исследования убедительно демонстрируют, что люди из этнических и расовых меньшинств (особенно темнокожие), имеющие диагностированные психические расстройства, чаще сталкиваются с негативными обстоятельствами при обращении за психиатрической помощью и лечением¹⁵⁴⁻¹⁵⁶, что приводит к более высокому уровню заболеваемости¹⁵⁷.

Многие из описанных особенностей заболеваемости, течения и лечения психических расстройств у представителей этнических и расовых меньшинств связаны с воздействием расовой дискриминации и структурного расизма¹⁴⁴. Социально-средовые факторы риска приходят в действие в результате воздействия структурного расизма, то есть посредством связанных между собой систем расового неравенства (жилье, образование, трудовая занятость, медицинская помощь, правовая система), которые подкрепляют друг друга¹⁵⁸ через стигматизацию, дискриминацию и лишение прав и возможностей маргинализированных людей¹⁵⁹.

Расовая дискриминация включает крупные события, такие как межличностный расизм, исключение из рынка труда, полицейский произвол^{159,160}. В дополнение к этому происходит и расовая микроагрессия, которая является намного более изощренной версией дискриминации и проявляется в пренебрежении, заставляющем ощущать себя неполноценным, стигматизированным и/или незначимым из-за расы или этноса^{161,162}. Расовая дискриминация потенциально ассоциирована с худшими показателями психического здоровья и дистресса¹⁶³, распространенными психическими расстройствами^{164,165}, психотическими расстройствами¹⁶⁶ и риском развития психоза у групп высокого риска¹⁶⁷. Расовая дискриминация в том числе определяется, даже среди небедных преуспевающих афроамериканцев, как причина повышенного риска негативных исходов для здоровья по сравнению с бедными белыми американцами¹⁶⁸.

Структурный расизм также может усиливать воздействие других факторов риска психических расстройств на индивидуальном уровне. Например, последние результаты Исследования когнитивного развития мозга подростков (Adolescent Brain Cognitive Development, ABCD), проводимого в США¹⁶⁹, выявили, что дети афроамериканского происхождения чаще подвержены травматическому опыту, семейным конфликтам и материальным трудностям по сравнению с белыми детьми. У афроамериканских детей также был обнаружен меньший объем ключевых областей мозга, связанных с психическими расстройствами, включая миндалину, гиппокамп и префронтальную кору. Эти расо-

вые отличия были менее явными после корректировки на неблагоприятный детский опыт. Данные из упомянутого исследования демонстрируют, что дети афроамериканского и латиноамериканского происхождения чаще сообщают о психотических переживаниях, чем белые дети, что частично объясняется расовой дискриминацией¹⁷⁰. Это подтверждается в других исследованиях, проведенных в Европе и Бразилии, где обнаружена более высокая частота психотических расстройств у представителей некоторых этнических и расовых меньшинств, полностью нивелировалась после учета опыта структурного неравенства (социально-экономическое неблагополучие, низкий уровень образования, трудное детство) и психосоциальной беспомощности (дискриминация, социальное отвержение)¹⁴⁴. В дальнейших исследованиях следует более подробно изучить биопсихосоциальные механизмы, которые лежат в основе воздействия маргинализации и дискриминации на психическое здоровье¹⁷¹.

Неравенство, с которым сталкивается ЛГБТК+* сообщество

Интерес к социальным детерминантам, воздействующим на общее и психическое здоровье среди представителей ЛГБТК+* сообщества в последние годы значительно вырос. Принятие и социальная интеграция этих людей значительно повысились за последние десятилетия, постепенно возрастая с 1970-х годов по 2010-е¹⁷², но и в последнее десятилетие наблюдаются признаки роста¹⁷³. Однако представители ЛГБТК+* сообщества продолжают подвергаться маргинализации и панике на почве моральных ценностей^{51,174-176}, что пагубно сказывается на их психическом здоровье^{51,177,178}. Маргинализация происходит посредством дискриминации, стигматизации, запрещающих законов, буллинга/харассмента, а также насилия как на микро (микрорагрессия), так и на макроуровнях (отказ в человеческих правах и в доступе к медицинской помощи)^{177,179-183}, что создает повышенный риск социального отчуждения и одиночества. Стресс меньшинств, возникающий в ответ на подобные переживания, рассматривается как ключевой процесс, определяющий исходы их психического здоровья¹⁸⁴⁻¹⁸⁸.

Существуют веские доказательства того, что воздействие предрассудков, стигмы, дискриминации, насилия, а также убеждения о существовании цисгетеронормативности (прямое или косвенное убеждение, которое предполагает создание общества, в котором все воспринимаются цисгендерными и гетеросексуальными) имеют глубокую связь со снижением психического здоровья и благополучия представителей секс-меньшинств на протяжении жизни^{178,189-191}. Поддержка родителей и сверстников, построение романтических отношений и процесс каминг-аута влияют на начальные исходы психического здоровья молодых людей из сексуальных меньшинств^{192,193}. Для тех, кого поддерживают в этом процессе, характерна более высокая самооценка и меньшее количество симптомов депрессии, по сравнению с теми, кто не получает поддержки^{193,194}. Также, по последним данным, нахождение в условиях гомофобии, бифобии, трансфобии, как и невозможность обсуждать свой опыт, и пребывание в условиях цисгетеронормативности, повышают риск психических расстройств, особенно депрессии, тревоги и суицидальности^{192,195,196}.

Существуют некоторые доказательства того, что исходы психического здоровья хуже среди представителей ЛГБТК+*, живущих в нищете, а также испытывающих этнические и расовые притеснения, что подчеркивает перекрестный характер социального неравенства, влияющего на психическое здоровье¹⁸⁷.

Половое неравенство

Заболеваемость и распространенность многих психических расстройств имеют половые различия. Например, депрессия и тревога практически в два раза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин¹⁹⁷, в то время как с не-аффективными психотическими расстройствами ситуация ровно противоположная (наиболее заметна эта тенденция в кон-

тексте первого эпизода в старшем подростковом возрасте)¹⁹⁸. Биполярное расстройство, в свою очередь, более однородно¹⁹⁸. В течение жизни экстернализированные расстройства и расстройства, связанные с употреблением ПАВ, чаще встречаются среди мужчин¹⁹⁷, а также во всем мире мужчины чаще совершают суицид¹⁹⁹. Биологическая и/или социальная природа описанных отличий остается неоднозначной, это будет обсуждаться далее.

Некоторые потенциальные факторы, способствующие половым различиям в заболеваемости и распространенности часто встречающихся психических расстройств, учитывая ошибки при формировании выборки, включают семейную среду, социальные нормы, социальную поддержку, гормоны и нейромедиаторы²⁰⁰. Несмотря на ограниченное количество доступных исследований, существуют данные, что эти различия обусловлены не только биологическими факторами²⁰⁰. Во-первых, диапазон половых различий для распространенных психических расстройств значительно различается между странами²⁰¹, что опровергает идею об их исключительно биологической детерминированности. Во-вторых, в настоящий момент появляется все больше данных о роли определенных гендерно обусловленных социальных факторов риска²⁰². Например, обстановка, в которой ребенок растет и социализируется, особенности социальных, культурных и поведенческих норм являются важной призмой, которую следует использовать для правильного понимания половых различий в психическом здоровье и расстройствах. Некоторые факторы риска устойчиво связаны с полом (насилие со стороны полового партнера чаще случается с женщинами), и требуются профилактические усилия по борьбе с их причинами в образовании, законодательстве и в более широком социальном контексте²⁰³.

Прочие расстройства, такие как расстройства пищевого поведения и расстройства аутистического спектра, традиционно демонстрируют более значимые половые различия, что подтверждается в систематическом обзоре: расстройства пищевого поведения до 4 раз чаще встречаются среди биологических женщин²⁰⁴, частота расстройств аутистического спектра же, наоборот, выше у мужчин²⁰⁵. По свежим данным, масштаб этих половых различий в исследованиях возникает из-за предвзятости при выявлении и диагностировании случаев²⁰⁵⁻²⁰⁷. Некоторые данные предполагают, что этот разрыв частично может быть связан с валидностью диагностических критериев и инструментов, применяющихся для диагностики расстройства, которые в большей степени опираются на симптомы, характерные для мужчин (например, ограниченный круг интересов), чем на характерные для женщин (например, интернализация проблем и эмоциональные трудности)^{207,208}. Аналогично, некоторые из авторов задаются вопросом о том, не происходит ли недооценка расстройств пищевого поведения среди биологических мужчин²⁰⁶, частично из-за социальных факторов, таких как стигматизация, травма и представления о маскулинности.

Важным аспектом понимания механизма влияния половой принадлежности и гендерной идентичности на психическое здоровье является то, что большинство обществ устроены так, что цисгендерные мужчины более привилегированы, чем представители другого пола, и даже равенство на уровне закона достигнуто только в некоторых странах по всему миру²⁰⁹. Тем не менее, взаимодействие между половым равноправием и гендерными различиями в проблеме психических расстройств многогранно. Например, больший гендерный разрыв в частоте депрессии наблюдается в странах с более высоким уровнем гендерного равенства, как среди взрослых, так и среди подростков^{201,210}. Множество теорий были предложены для того, чтобы объяснить эти данные. Например, предполагается, что женщины могут испытывать разочарование от несоответствия их ожиданий от равенства с реальностью²¹¹, и/или встречаются с бременем множественных ролей, так как их вовлечение в рынок труда растет непропорционально росту вовлеченности мужчин в домашние дела, воспитание детей и так далее²¹². Действительно, в странах с моделями, в которых оба партнера трудоустроены, зарабатывают и делят домашние

обязанности и уход за детьми более равномерно, гендерные различия в риске развития психических расстройств менее выражены²¹³.

Одиночество и социальная изоляция

Интерес к одиночеству^{214,215} и социальной изоляции^{43,215}, как к социальным детерминантам психического здоровья и расстройств, вырос за последнее десятилетие. Различие между этими состояниями крайне важно и отражается в причинных механизмах, которые не полностью описаны, как и целевые вмешательства.

Во время как социальная изоляция – это объективная мера количества социальных связей, определенная через размеры социальных сетей и количество значимых связей²¹⁶, одиночество описывается субъективно и выражается в несоответствии между желаемым и существующим количеством и/или качеством социальных связей²¹⁷. Можно иметь множество социальных связей, но все еще ощущать одиночество, или наоборот. Временный опыт социальной изоляции или одиночества крайне часто встречается во время переезда, миграции и тяжелой утраты и служит в качестве стимула к скорейшему формированию дружбы, так что в этом контексте одиночество может быть рассмотрено как эволюционное преимущество²¹⁸. Тем не менее, хроническое одиночество отражает устойчивые проблемы в установлении значимых отношений²¹⁹, что часто может негативно влиять на психическое здоровье. Распространенность одиночества в мире измеряется в диапазоне от 9 до 14% среди подростков, снижаясь до 3–10% среди людей среднего возраста, и снова растет до 5–21% среди пожилых²²⁰. Распространенность социальной изоляции оценивается примерно в 25%, но эти оценки относятся к пожилым и получены из низкокачественных исследований²²¹.

Большинство лонгитюдных исследований, изучавших связь между одиночеством или социальной изоляцией и психическим здоровьем, концентрируются вокруг депрессии и выявляют проспективную (и двунаправленную²²²⁻²²⁴) связь между одиночеством и началом депрессии²¹⁴, ее тяжестью²²⁵ и восстановлением²²⁶. Такие исследования предполагают (основываясь на анализе причин), что 11–18% случаев могли бы быть предотвращены, если бы одиночество было устранено²²⁵. Существуют данные, что одиночество проспективно (и двунаправленно²²⁷) связано с тревогой²¹⁴ и с суицидальными попытками²²⁸. И социальная изоляция, и одиночество также ассоциированы с самоубийствами среди мужчин. У детей, психическое здоровье и благополучие которых вызывали особую озабоченность в периоды социальных ограничений во время пандемии COVID-19, и одиночество, и социальная изоляция также ассоциированы с началом депрессии. Анализ взаимосвязи подтвердил путь от социальной изоляции к одиночеству и последующим симптомам депрессии и тревожности, хотя снова наблюдалась двунаправленность. Сама депрессия также может быть связующим фактором между одиночеством и попытками самоубийства.

Для прочих исходов психического здоровья, лонгитюдные данные находятся на этапе формирования. В кросс-секционных исследованиях обнаруживается ассоциация между одиночеством и деменцией, паранойей и психотическими симптомами²³¹, однако едва ли это может помочь понять причинно-следственную связь. Последние лонгитюдные исследования проводятся преимущественно на небольших и/или селективных выборках, тем не менее полученные в них результаты демонстрируют, что одиночество у молодых людей в долгосрочной перспективе связано с психотическими симптомами (но не наоборот)²³². Данные систематического обзора по деменции показывают, что большинство лонгитюдных исследований выявляют более значимую связь с показателями вовлеченности в социум и изоляцией, чем с одиночеством²³³.

Такой интерес к решению проблемы одиночества для предотвращения и снижения тяжести психических расстройств²³⁴ привел к тому, что правительство Великобритании инициировало международный обзор недостающих данных с призывом к исследователям их дополнить²³⁴. Го-

воря о психическом здоровье, следует отдельно подчеркнуть важность понимания механизмов, изучение влияния одиночества и социальной изоляции в маргинализированных группах, а также внимание к нехватке качественных исследований влияния психологических и социальных вмешательств на ключевые факторы риска. Среди прочего существует недостаток данных, касающихся оценки распристраненности и корреляций социальной изоляции среди различных социальных групп, помимо пожилых людей.

Социальные детерминанты в широком социальном контексте

Социальноэкономическое неблагополучие и неравенство в районе проживания

В некоторых ранних исследованиях по психиатрической эпидемиологии изучалось, связаны ли социальные факторы района проживания с распространенностью и заболеваемостью психическими расстройствами²³⁵. Ранние кросс-секционные исследования в популяциях с высоким уровнем дохода определяли особенно высокую частоту некоторых тяжелых психических расстройств (особенно шизофрении и других неаффективных психозов²³⁵⁻²³⁷) в более урбанизированных и социальноэкономически неблагополучных районах^{236, 236}. Как и с индивидуальным социальноэкономическим статусом (описанным выше), эти исследования породили резонные споры об относительном вкладе социального отбора (нисходящего дрейфа уязвимых людей в сторону более низкого социального статуса в условиях социального неблагополучия) и социальной обусловленности. Дебаты продолжаются до сих пор. Существуют убедительные данные о том, что рожденные и выросшие в более урбанизированных и социально неблагополучных районах в странах с высоким уровнем дохода сталкиваются с большим риском неаффективных психических расстройств²³⁸⁻²⁴¹, даже с учетом поправки на индивидуальный уровень социальноэкономического статуса²³⁹⁻²⁴², в иных же исследованиях предполагается, что это может быть связано с межпоколенческим отбором²⁴³, поскольку семьи с большей генетической отягощенностью тяжелыми психическими расстройствами с большей вероятностью потеряют со временем возможность проживания в лучших условиях или останутся в неблагополучных районах.

За последнее десятилетие в эпидемиологических исследованиях, в которых предпринималась попытка использовать генетическую информацию для подтверждения причинно-следственных выводов, из наблюдательных исследований, опубликованных ранее, однозначных результатов получено не было. Например, в общенациональном лонгитудном исследовании влияния плотности населения и неблагополучия в районе проживания в 15-летнем возрасте на риск развития шизофрении и депрессии в будущем, ограниченном сиблингами и двоюродными кузенами²⁴³, которые в среднем имели от 12,5% до 50% общих генов, была установлена прогрессивно ослабляющаяся (и стремящаяся к нулю) связь, что подразумевает, что установленные ранее закономерности возникли из-за влияния неучтенных семейных искажающих факторов. Некоторые другие исследования, основанные на оценке полигенного индекса риска шизофрении, также обнаружили, что генетическая предрасположенность повышает вероятность проживания в более густонаселенных²⁴⁴, урбанизированных^{245, 246} и неблагоустроенных районах во взрослом возрасте²⁴⁴ и подростковом периоде^{245, 246}. В отличие от этого, в двух исследованиях не было обнаружено связи между полигенным индексом риска шизофрении и плотностью населения на момент рождения^{246, 247}. Еще одно исследование не обнаружило подтверждения того, что полигенный индекс риска шизофрении повышает вероятность неблагополучных условий жизни в подростковом возрасте²⁴⁵, хотя в другом исследовании обнаруживается связь с условиями проживания на момент рождения²⁴⁷. В трех из описанных исследований были попытки проверить, не искажает ли генетическая предрасположенность продольные корреляции социальноэкономического неблагополучия районов и уровня урбанизации/густонасе-

ленности с риском психоза; все они выявили, что эта связь сохранялась после поправки на показатель генетической отягощенности.

Исследования других психических расстройств, включая депрессию, тревогу и биполярное расстройство, глобально находят менее устойчивые закономерности, связанные с неблагополучными районами и статусом местности (сельским/городским)^{248, 249}. Большая часть данных неоднозначна, получена путем кросс-секционных исследований, преимущественно в условиях стран с высоким уровнем дохода^{248, 289}. Лонгитюдные исследования заболеваемости немногочисленны и не демонстрируют однозначных результатов. Исследования, основанные на лечении депрессии, диагностированной на уровне специализированной медицинской помощи, подтверждают связь с рождением и воспитанием в городских условиях^{243, 250}, в то время как аналогичные исследования биполярного расстройства²⁵¹ не показывают такой закономерности, как и лонгитюдные популяционные исследования депрессии и тревожных расстройств^{252, 253}. Существуют убедительные данные о повышении риска суицида в более неблагополучных, социально раздробленных сельских поселениях, чем в городских²⁴⁹.

Социальноэкономическое неблагополучие района проживания, безусловно, многогранная проблема. Интересно, что недавний систематический обзор обнаружил, что один из аспектов неблагополучия района (например, субъективно воспринимаемый или объективный уровень преступности) был связан с несколькими исходами для психического здоровья: с депрессией, психологическим стрессом, тревогой и психозом²⁵⁴, что позволяет предположить, что воздействие на специфические аспекты неблагополучия могут быть перспективной целью профилактики. Тем не менее, причинно-следственная природа этого эффекта остается неоднозначной, так как влияние преступности снижается после поправки на социальноэкономическое неблагополучие, а в выборках, в которых восприятие преступности и психическое здоровье измеряются у тех же респондентов, возможны как предвзятость из-за единого источника данных, так и обратные причинно-следственные связи.

Другим важным фактором, связанным с полной социальноэкономической депривацией, является социальноэкономическое неравенство. Вышеупомянутые исследования обычно оценивают связи между средними уровнями социальноэкономического неблагополучия по району и психическим здоровьем. В отличие от них, исследования, касающиеся неравенства, пытаются установить, связано ли неравномерное распределение ресурсов (обычно основываясь на доходах) внутри популяции, сообщества или района с состоянием здоровья. В странах с высоким уровнем дохода подтверждена устойчивая связь: чем выше неравенство доходов, тем хуже психическое здоровье в популяции²⁵⁵. Недавний систематический обзор, изучавший неравенство доходов внутри страны, также обнаружил, что две трети включенных в обзор исследований выявляют статистически значимую связь, подтвержденную в 55% исследований, между более высоким уровнем неравенства и худшим психическим здоровьем (так называемая «гипотеза неравенства доходов») ²⁵⁶. Следующие 12% исследований демонстрируют связь между высоким неравенством доходов и лучшим психическим здоровьем (так называемая «гипотеза смешанных районов», подразумевающая, что наличие людей с более высоким уровнем дохода повышает жизненные стандарты в районе, доступ к ресурсам и здравоохранению). Исследования, подтверждающие гипотезу неравенства доходов, чаще встречаются при изучении большинства расстройств, депрессии, психозов, психического здоровья в целом и проводились как в странах с высоким уровнем дохода, так и в странах с низким и средним уровнем дохода²⁵⁶: их результаты сохраняются и после поправки на абсолютные уровни социальноэкономического неблагополучия.

Хотя существуют различные теории относительно того, как высокий уровень неравенства может ухудшать психическое здоровье²⁵⁶, одним из возможных объяснений могут быть крайне неравномерные условия районов, подрывающие уровень доверия, ослабляющие социальные связи и снижающие положительный взаимный обмен, приводя к

усиление воздействия стрессогенных факторов внешней среды, что негативно сказывается на психическом здоровье. Это говорит о возможном влиянии социального капитала района и других, связанных с этим, конструкторов в качестве важных социальных детерминант психического здоровья, что будет рассмотрено в следующем разделе.

Социальный капитал, разобщенность и этническая плотность

Социальный капитал охватывает природу и запас общих социальных ресурсов, отношений и контактов, доступных для групп, и позволяющий достичь общих целей и результатов. Он включает в себя понятия доверия, взаимности, норм поведения, правил взаимодействия, общих взглядов, общего языка, а также размера и структуры формальных и неформальных контактов. Таким образом, это сложная, многомерная конструкция, теоретически действующая на различных уровнях (индивидуальном, школьном, рабочем, районном, региональном, национальном); принадлежащая как индивиду, так и группе; имеющая разные концептуальные измерения (структурный/когнитивный/относительный, скрепляющий/объединяющий/связывающий²⁵⁷). Учитывая такие сложности, было бы удивительно, если бы существовало универсальное воздействие социального капитала на здоровье. Скорее, определенные аспекты социального капитала могут быть как защитными, так и вредными, в зависимости от параметра, уровня и/или группы, на которую они воздействуют.

Несмотря на эти трудности, недавний зонтичный обзор выявил, что более высокие уровни социального капитала в целом ассоциированы с лучшими исходами по психическому здоровью²⁵⁸, на основании набора систематических обзоров, изучавших психологический дистресс, депрессию, тревогу, а также поведенческие проблемы и детское благополучие. Два обзора из этой работы обнаружили более сильное влияние когнитивного (общий язык, ценности и нормы), чем структурного (контактов, правил и ролей), социального капитала на распространенные психические расстройства²⁵⁸.

Насколько нам известно, не существует систематического обзора связи социального капитала с суицидальностью. Большинство исследований в этой области экологические²⁵⁹⁻²⁶³, несколько из них сообщают о наличии связи между более высокими показателями социального капитала (в особенности доверия) и более низкой частотой суицидов на национальном²⁶³, региональном^{261,262} и районном уровнях²⁵⁹. Тем не менее, влияние на показатели суицида представляется незначительным и часто ограничено или более выражено в разных подгруппах, включая белых мужчин и женщин²⁶¹, представителей негроидной расы не-латиноамериканского происхождения²⁶², отдельно мужчин²⁶², более молодые группы²⁵⁹ и неженатых²⁵⁹, а иногда не обнаруживается вовсе²⁶⁰. В одном из немногих лонгитюдных исследований было установлено, что более высокий структурный социальный капитал ассоциирован с более низкими показателями суицидов в Южной Корее²⁶⁴, но это требует дальнейшего изучения в исследованиях с высококачественным дизайном.

В недавнем обзорном анализе, посвященном взаимосвязи между социальным капиталом и психозами, были обнаружены противоречивые данные о наличии этой связи. Исследования демонстрировали значительную разнородность в методологии, определениях социального капитала, инструментах оценки, условиях проведения исследований, а также в контроле за искажающими факторами. Аналогично другим исходам в области психического здоровья, данные лонгитюдных исследований в целом отсутствуют. Из девяти рассмотренных исследований четыре указали на защитное влияние высокого уровня социального капитала на снижение риска развития психозов. Два исследования не выявили значимых результатов, а три зарегистрировали специфические эффекты для определенных подгрупп или обнаружили нелинейные зависимости. Защитное влияние было ограничено женщинами, лицами с семейной историей психозов, а также жителями районов с крайне низким или

высоким уровнем социального капитала, особенно среди этнорасовых меньшинств.

Влияние подгрупп и отсутствия линейности могут предоставить возможность применения триангуляции для верификации данных о том, как воздействие контекстуальных факторов в социальной среде порождает неравенство в психическом здоровье в различных группах. Например, в исследовании *ÆSOP*, в котором изучались первые психотические эпизоды среди населения Юго-Восточного Лондона²⁶⁷, выявленная частота шизофрении была выше среди тех, кто жил в районах с низким и высоким уровнем социального капитала, по сравнению с районами со средним уровнем. Социальный капитал оценивался в случайных выборках жителей в отдельном кросс-секционном исследовании. В опросе был переизбыток белых резидентов, что исказило оценки социального капитала в пользу взглядов этой группы. В районах с высоким уровнем социального капитала, как это несоразмерно воспринималось белыми респондентами, частота психозов была значительно повышена только среди этнических и расовых меньшинств, которым социальный капитал мог быть недоступен. Стоит отметить, что этот результат был повторен в лонгитюдном исследовании, проведенном в Швеции среди лиц из семей мигрантов²⁶⁸, а также в других условиях²⁶⁹.

Такие результаты могут быть подтверждением механистического объяснения и описанных в литературе закономерностей, в рамках которых более высокий уровень плотности этноса (степень представленности этно-расовой группы человека в районе) связан со сниженной частотой психозов²⁷⁰. Соответствующие данные распространяются и на мигрантов²⁷¹. Этническая плотность предположительно является защитным фактором психического здоровья, так как увеличивает социальный капитал (а именно укрепляет социальные связи) среди носителей одного языка, норм, правил, обычаев и культуры. Эти ресурсы могут смягчать социальные стрессоры^{144,272}. Соответственно, более высокая распространенность психозов наблюдается в районах с большей социальной разобщенностью²⁷³, и этот эффект сохраняется на школьном уровне для молодежи²⁷⁴. Систематический обзор²⁷⁵ продемонстрировал, что защитный эффект этнической плотности наиболее силен для психозов^{270,276} и распространяется на суициды²⁷⁷⁻²⁷⁹, но становится менее устойчивым или сильным в случае тревожных и депрессивных расстройств. В последнем систематическом обзоре также было обнаружено, что защитный эффект высокой этнической плотности в отношении риска психоза более устойчив среди населения афроамериканского и латиноамериканского происхождения, с разнородными результатами у азиатов²⁷⁰.

Этническая плотность и социальный капитал могут иметь принципиальную важность в детстве. Например, в одном из исследований было обнаружено, что низкая этническая плотность в детстве связана с повышением риска психоза во взрослом возрасте²⁷⁶. Это могло быть связано с большей социальной и культурной изоляцией, повышенным воздействием факторов риска психических расстройств, таких как травля²⁸⁰. Также существуют лонгитюдные исследования, в которых обнаружено, что социальный капитал смягчает влияние неблагоприятного детства на психическое здоровье в подростковом возрасте²⁸¹. Последние данные из кросс-секционного Национального исследования коморбидности (приложение о подростках) (*National Comorbidity Survey (Adolescent Supplement)*), проведенного в США, также подтверждают, что социальные связи на уровне школы и субъективно воспринимаемый социальный капитал в районе проживания среди подростков ассоциированы с более низким риском аффективных и тревожных расстройств²⁸².

Как и в случае с социальным капиталом, связь между этнической плотностью и психическим здоровьем нелинейна²⁸³. Очень высокий уровень этнической плотности (>80%) указывает на расовую сегрегацию²⁸³ и может быть связан с худшими показателями психического здоровья для афроамериканцев и американцев азиатского происхождения в США²⁸³, а также для некоторых выходцев из Южной Азии в Великобритании²⁸⁴. В упомянутой стране самый низкий уро-

вень психологического благополучия был обнаружен у людей, проживающих в наиболее сегрегированных сообществах, причем этот эффект был более выражен для участников афроамериканского происхождения и не зависел от этнической плотности. В районах с высоким уровнем сегрегации смягчающий эффект высокой этнической плотности может быть нивелирован воздействием ряда других факторов риска, включая социальное отвержение, изоляцию, обездоленность, дискриминацию, насилие и преступность. Эти социальные детерминанты часто возникают как косвенные эффекты межличностных, институциональных, структурных и правовых процессов, которые обуславливают подходы со стороны жилищных организаций²⁸⁶.

Физическая среда

Физическая среда охватывает как построенные сооружения (качество жилья, плотность и тип застройки, градостроительное проектирование), так и загрязнение (в особенности воздушное и шумовое), доступ к зеленым зонам и водоемам, а также климатические изменения. Мы рассматриваем физическую среду как потенциальный социальный детерминант психического здоровья, так как воздействие как на защитные, так и на вредные эффекты среды редко распределяется в популяции случайным образом. Скорее, воздействие зависит от множества факторов, уже описанных в данной работе, включая социально-экономическое положение, маргинализацию и структурную дискриминацию в политике, институтах и системах, регулирующих (не)справедливый доступ к жилью, образованию, занятости и доходам.²⁸⁷ Учитывая сильную связь между физическими и социальными неблагоприятными факторами среды, выявление причинно-следственных механизмов затруднительно, в связи с чем в двух систематических обзорах, проведенных в 2007²⁸⁸ и 2018²⁸⁹ годах, авторы пришли к выводу, что надежных данных о влиянии физической среды на психическое здоровье недостаточно, в частности не хватает высококачественных лонгитюдных исследований.

Тем не менее, некоторые исследования подтверждают связь между психическим здоровьем и конкретными аспектами физической среды. Например, в лонгитюдном исследовании было установлено, что программы по обновлению жилья улучшают показатели психического здоровья в целом, а также при депрессии и тревожных расстройствах^{55,288}. По данным лонгитюдных исследований⁵⁵, жилищное неблагополучие также связано с худшим состоянием психического здоровья и может приводить к увеличению переездов в пределах города жилищной мобильности в детстве, что само по себе проспективно связано с эмоциональными и поведенческими проблемами²⁹⁰, депрессией²⁹⁰ и психозами²⁹¹ в будущем, независимо от материального положения, образования и социального неблагополучия. В дальнейших лонгитюдных исследованиях было установлено, что дети, выросшие в худших жилищных условиях, испытывают больше расстройств эмоций и поведения к возрасту трех лет²⁹².

Было установлено, что воздействие некоторых веществ, загрязняющих воздух, связано с психическим здоровьем и расстройствами, в исследовании с дизайном «случай – контроль» (серии случаев с самоконтролем и дизайны исследований с перекрестным сопоставлением случаев), где контролировались краткосрочные временные неизменные конфаундеры²⁹³. В систематическом обзоре, где оценивали эффект твердых частиц (ТЧ_{2,5} или ТЧ₁₀, то есть меньше 2,5 и 10 микрон, соответственно), выявили убедительные подтверждения того, что длительное воздействие ТЧ_{2,5} было связано с повышенным риском депрессии и тревоги, в то время как кратковременное воздействие ТЧ₁₀ связано с суицидальным риском²⁹³. Связь с депрессией была подтверждена и в последующем обзоре²⁹⁴, что можно распространить и на другие вещества, загрязняющие воздух, включая озон (O₃) и диоксид азота (NO₂). Тем не менее, остаются ограничения, включающие публикационные ошибки, невозможность оценивать одновременно несколько веществ и преобладание фокуса на Глобальном Севере (с некоторыми

исключениями²⁹⁵). Также остается неясным, являются ли обнаруженные связи результатом влияния загрязнения на общее здоровье, особенно на нейроразвитие в раннем возрасте^{296,297}. В систематическом обзоре была установлена связь между пренатальным/перинатальным воздействием ТЧ_{2,5} и риском расстройств аутистического спектра у детей²⁹⁸. Данные по другим психиатрическим исходам остаются немногочисленными, хотя существуют исследования связи между оксидом азота и психозами^{299,300}.

Данные о связи зеленых зон и водоемов с психическим здоровьем преимущественно получены из исследований с неоднородными методами измерения, нерепрезентативными выборками и кросс-секционным дизайном, что привело к смешанным результатам³⁰¹⁻³⁰⁴. Таким образом, на данный момент высококачественных данных для подтверждения этой связи недостаточно.

Интерес к проблеме взаимосвязи климатических изменений и психического здоровья в последнее время растет. В основе этой связи может лежать множество механизмов, от увеличения тревоги или депрессии, возникающих из-за экзистенциальных переживаний о будущем, до воздействия социального неблагополучия, как результата климатических изменений, включая потерю работы, небезопасность жилья, переселение, продовольственную небезопасность или конфликты). На настоящий момент высококачественных данных, прямо освещающих влияние изменений климата на психическое здоровье, недостаточно, и в нашем обзоре мы подчеркиваем, как социальное неблагополучие может быть следствием климатических изменений, усугубляя, в свою очередь, неравенство в области психического здоровья.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПСИХИЧЕСКОМУ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Профилактические подходы имеют решающее значение для достижения значимого прогресса в снижении распространенности и воздействия социальных детерминант, негативно влияющих на психическое здоровье населения. Психиатрическая профилактика включает в себя снижение или устранение факторов риска и усиление защитных факторов, связанных с психическими расстройствами³⁰⁵. В этом вопросе основной целью является снижение заболеваемости, распространенности и рецидивов психических расстройств, а также снижение бремени, приходящегося на отдельных людей, их семьи и общество в целом³⁰⁶. Учитывая огромные прямые и косвенные затраты на психические расстройства для индивидов и общества, существуют значимые этические и экономические аргументы в пользу профилактики в психиатрии³⁰⁸. Тем не менее, у профилактики тоже есть своя цена, и порой она парадоксальна, что будет описано далее.

Стратегии профилактики должны быть основаны на тщательном понимании эпидемиологических характеристик соответствующего состояния и рабочей, хотя и необязательно идеальной, модели причинно-следственной связи³⁰⁹. Мы признаем, что скрининг, раннее выявление и диагностическое тестирование являются существенными аспектами эффективной стратегии профилактики психических расстройств³¹⁰. В то время как другие обзоры подробно рассматривали эти клинические инструменты^{311,312}, мы ограничиваем наш обзор такими инструментами, которые явно направлены на воздействие на социальные детерминанты психического нездоровья.

Программы профилактики

ВОЗ определяет три уровня профилактики: первичный, вторичный и третичный (см. Таблицу 1). Хотя последние два уровня профилактики критически важны для снижения бремени психических расстройств посредством ранних вмешательств (вторичная профилактика) и непрерывного наблюдения (третичная профилактика), действия в отношении социальных детерминант в основном попадают в область первичной профилактики.

Первичная профилактика фокусируется на предотвраще-

Таблица 1. Классификация подходов Всемирной организации здравоохранения к профилактике психических расстройств (по материалам публикации Fusar-Poli et al.³¹²)

Система здравоохранения	Институт медицины США (US Institute of Medicine)
Первичная профилактика направлена на предотвращение возникновения новых случаев (заболеваемость) одного или нескольких психических расстройств или суицидальных мыслей.	Универсальная профилактика ориентирована на широкую общественность или все население, которое не было идентифицировано на основании повышенного риска. Селективная профилактика направлена на отдельных лиц или подгруппы населения, у которых риск развития психических расстройств значительно выше среднего, что подтверждается биологическими, психологическими или социальными факторами риска. Индикативная профилактика нацелена на лиц с высоким риском, которые идентифицированы как имеющие минимальные, но заметные признаки или симптомы, предвещающие психическое расстройство, или биологические маркеры, указывающие на предрасположенность к психическим расстройствам, но в настоящее время не соответствующие диагностическим критериям расстройства.
Вторичная профилактика направлена на снижение распространенности уже установленных случаев расстройства или болезни в популяции (распространенность) путем раннего выявления и лечения диагностируемых заболеваний.	
Третичная профилактика включает в себя вмешательства, которые снижают инвалидизацию, улучшают реабилитацию и предотвращают рецидивы или повторные случаи заболевания.	

нии возникновения психических расстройств. Этот уровень профилактики включает универсальные, селективные и индикативные стратегии, с вмешательствами, классифицированными по степени риска возникновения психических нарушений у индивидов или подгрупп населения.

Универсальные профилактические стратегии ориентированы на все население независимо от статуса риска. Классические примеры включают фторирование питьевой воды для предотвращения кариеса или добавление фолиевой кислоты в муку для предотвращения дефектов нервной трубки во время эмбриогенеза³¹³. В контексте психического здоровья примером может служить обучение детей школьного возраста пониманию эмоций и основам психического здоровья, или введение универсального базового дохода, направленные на профилактику психических расстройств и потенциально несущие косвенные выгоды обществу. Тем не менее, потенциальные преимущества любого подхода, нацеленного на население, должны быть сбалансированы тем фактом, что тот или иной модифицируемый фактор риска обычно распределяется неравномерно. У некоторых людей высокий риск, в то время как у большинства он ниже. В этом смысле большая часть бремени психического расстройства в популяции исходит не из небольшой доли людей с высоким риском, а скорее из значительно большей доли людей с умеренным или слегка повышенным риском. Поэтому использование универсальных профилактических мероприятий влечет за собой неравномерные затраты и выгоды для разных индивидуумов.

Британский эпидемиолог G. Rose рассмотрел последствия такого подхода³⁰⁹. Он обнаружил, что при изучении заболеваемости в одной популяции, мы обнаруживаем детерминанты (генетические или средовые), определяющие положение человека внутри распределения риска. Тем не менее, этот подход может скрыть от нас огромную разницу в рисках и заболеваемости, которые могут существовать между популяциями, даже если индивидуальные детерминанты одинаковы в обеих. Эти различия между популяциями, отраженные в среднем значении нормально распределенного фактора риска, могут быть связаны с причинами, отличными от тех, что определяют риск на индивидуальном уровне в этих группах; индивидуальный риск можно понять только в этом более широком контексте. Суть аргументации Rose в том, что больше случаев расстройства может быть предотвращено за счет смещения среднего значения

популяции (или другой меры центральной тенденции), чтобы сделать распределение риска более большой популяции похожим на более здоровую, а не за счет целенаправленной работы с меньшинством с очень высоким риском в популяции. (см. Рисунок 1). «Парадокс профилактики» – это потенциальный недостаток этой стратегии; хотя профилактика может сопровождаться некоторыми затратами для всех – даже если это лишь вопрос неудобства, большинство индивидов получают мало или совсем не получают выгоды от вмешательства, даже в случае значимой пользы в рамках всей популяции³¹⁴.

Большая часть работы Rose касается физического здоровья, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, но автор считает, что выявленные принципы могут быть применены и для психических расстройств. В качестве примера Polek et al.³¹⁵ продемонстрировали влияние нормально распределенных факторов риска (например, психического дистресса) на возникновение суицидальных мыслей и несуйцидального самоповреждения у подростков и молодых людей. Хотя лица с очень высокими показателями дистресса (три стандартных отклонения выше средней величины) находятся в группе с самым высоким относительным риском, большинство этих исходов приходится на людей со средним риском (одно-два стандартных отклонения выше средней величины). Если бы распределение всего населения можно было сдвинуть влево, то это предотвратило бы больше случаев суицидальных мыслей и несуйцидального самоповреждения, чем стратегия, сосредоточенная только на нескольких людях с самым высоким риском³¹⁵. Весь спектр влияния этого подхода все еще предстоит изучить в рамках профилактической психиатрии, но уже существуют данные, что это может быть перспективной областью для решения важных общественных проблем психического здоровья, включая распространенные психические расстройства^{310,319} и суицидальность^{315,318}. Влияние этих стратегий активно обсуждается^{310,319}, однако полностью оценить его возможно только тогда, когда масштабные профилактические исследования, фокусирующиеся на общих факторах риска для нескольких исходов, будут регулярно включать показатели психического здоровья.

Будучи активным сторонником универсальных подходов, Rose тем не менее признает, что эффективная стратегия профилактики также должна включать и селективные, и

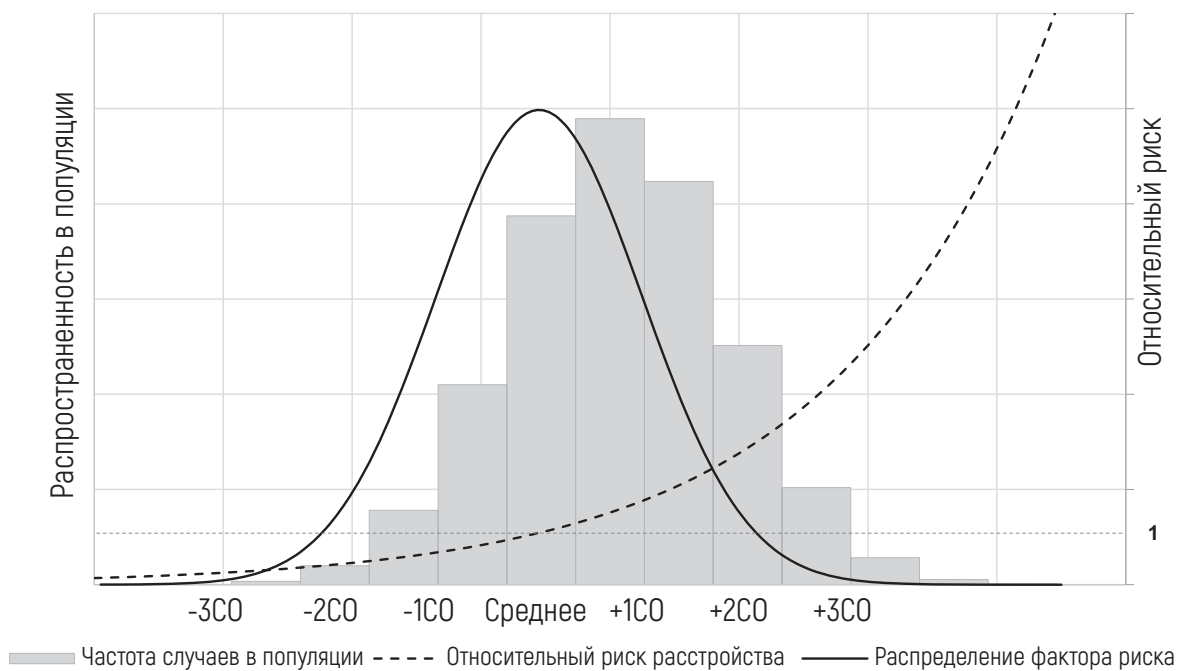


Рисунок 1. Гипотетическая взаимосвязь между нормально распределенным фактором риска, относительным риском психических расстройств и частотой случаев в общей популяции. Факторы риска психических расстройств с нормальным распределением в популяции, с гипотетическим средним значением и стандартным отклонением (колоколообразная кривая, отмеченная сплошной черной линией). Этот фактор риска связан с гипотетическим относительным риском психического расстройства, обозначенным пунктирной черной экспоненциальной кривой. Для удобства мы приняли относительный риск за 1 (серая пунктирная горизонтальная линия) на среднем уровне воздействия этого фактора риска. Гипотетическая частота случаев, которые возникают в популяции, обозначена серыми столбцами. Это подразумевает, что большинство случаев расстройства в популяции будет приходиться на лиц, подвергшихся умеренным уровням фактора риска (от среднего до +2CO выше среднего). Меньше случаев будет генерироваться среди небольшой части популяции за пределами +3CO выше среднего, несмотря на их значительно больший относительный риск. Таким образом, следуя аргументации G. Rose³⁰⁹, в популяции может быть предотвращено больше случаев расстройства путем вмешательства на более низких уровнях воздействия в общей популяции, чем путем целенаправленной работы с группами высокого риска. Этот гипотетический аргумент был подтвержден для психиатрии (например, у Polek et al.³¹⁵)

индикативные подходы³²⁰. Селективные профилактические стратегии нацелены на лиц или подгруппы населения, у которых риск возникновения психических расстройств выше, чем у общей популяции. Этот риск может быть оценен с применением биопсихосоциальной модели через оценку биологических, психологических или социальных факторов риска психических расстройств у индивидов или подгрупп населения. Вмешательства на этом этапе, особенно в период раннего развития, могут остановить ряд механизмов, приводящих от факторов риска к психическому расстройству. Индивидуальная профилактика относится к вмешательствам, предназначенным для населения с высоким риском, которое уже идентифицировано как имеющее симптомы психического расстройства, но чьи симптомы еще не достигли порога для диагностики.

Важно отметить, что разные уровни профилактики могут дополнять друг друга, так что один и тот же человек может одновременно быть объектом нескольких уровней стратегий профилактики. Возможно, наиболее ярко это заметно в школьных коллективах, где «многоуровневая система поддержки» предлагает ранжированный подход к психическому здоровью учащихся, при котором все ученики подвергаются универсальным вмешательствам, а меньшая часть — селективным или индивидуальным, в зависимости от уровня риска³²¹. Такие подходы могут быть адаптированы в зависимости от контекста³²².

Приоритизация первичной профилактики

Как мы утверждаем на протяжении всей статьи, социальные детерминанты представляют собой одну из наиболее модифицируемых целей для вмешательства в области, где разработка новых методов лечения установленных расстройств находится в значительной стагнации. В отличие от других областей медицины, где профилактические под-

ходы глубоко укоренились, в психиатрии они несправедливо игнорируются, при этом большая часть доступных ресурсов направлена на вторичный (и третичный) уровень лечения существующих психических расстройств (и их последствий), а не на предотвращение возникновения новых³²³. Недостаток действий по первичной профилактике в сфере психического здоровья был переосмыслен как одна из масштабных проблем глобального психического здоровья³²⁴ и, вероятно, препятствует снижению заболеваемости, распространенности и бремени психических расстройств в обществе³¹⁹.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА СОЦИАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ: НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ

В этом разделе мы используем ранее представленную профилактическую программу для обзора данных об эффективности стратегий профилактики, которые нацелены на некоторые основные социальные детерминанты психического здоровья. Основное внимание уделяется стратегиям первичной профилактики, включая универсальные, селективные и индикативные подходы. Также проведен краткий обзор важных стратегий вторичной и третичной профилактики, целью которых является восстановление у лиц с установленными состояниями. Мы сосредоточились на профилактических стратегиях, где, по нашему мнению, данные наиболее убедительны (представлены на Рисунок 2), на основании систематических обзоров, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или квази-экспериментальных данных, где это возможно. Кроме того, мы выделяем области, где доказательная база слабее, неоднозначна или отсутствует. Также мы обращаем внимание читателей на обзоры и отчеты, посвященные профилактическим стратегиям, которые направлены на улучшение

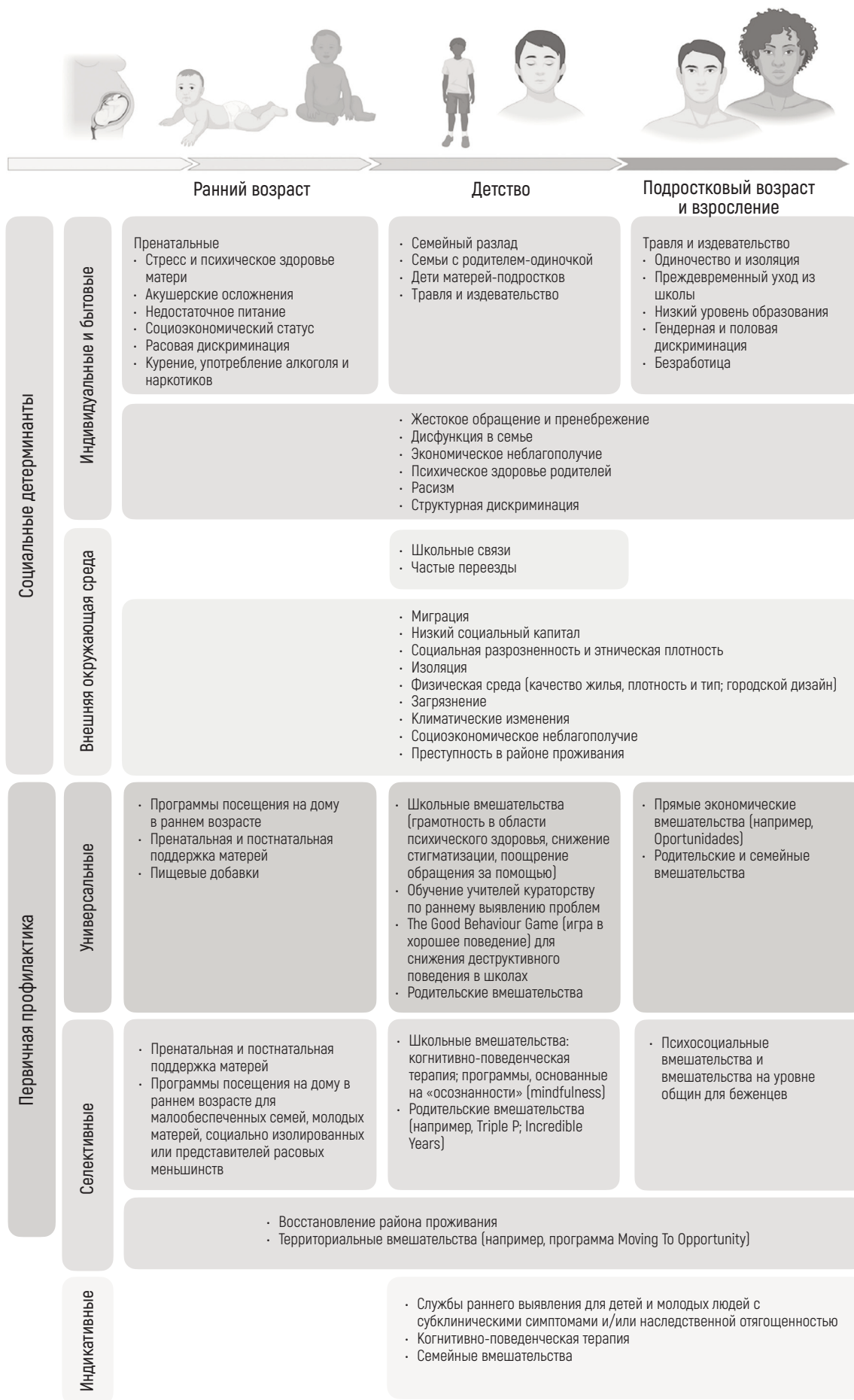


Рисунок 2. Обзор социальных детерминант психического здоровья и расстройств и основных стратегий первичной профилактики

психического здоровья и снижение психического дистресса и расстройств^{312,325-327}.

Мы убеждены, что стратегии, которые особенно важны для улучшения общественного психического здоровья и профилактики, – это те стратегии, которые направлены на социальные детерминанты в раннем возрасте, начиная с пренатального периода и продолжая в младенчестве, детстве и подростковом возрасте. Существует несколько причин для этой позиции: а) 50% всех психических расстройств начинается к 18 годам¹⁹; б) множество событий, предшествующих развитию психического расстройства, происходят в раннем возрасте; в) профилактика возникновения этих проблем на более ранних стадиях предоставляет лучшую возможность для прерывания межпоколенческой передачи циклических связей между социальными детерминантами и психическими проблемами; г) заболеваемость и распространенность психических проблем и расстройств среди детей и молодежи растет, повышая социальную значимость этой проблемы.

Универсальные профилактические стратегии

Вмешательства, направленные на улучшение родительских навыков

Родители играют ключевую роль в эмоциональном и поведенческом развитии ребенка. Вследствие чего было разработано множество программ, направленных на усиление положительного влияния родителей. Проактивные и позитивные приемы воспитания укрепляют привязанность между родителем и ребенком, повышают самооценку и уверенность в себе, что, в свою очередь, уменьшает поведенческие проблемы^{328,329}. Наиболее распространенные программы для родителей проводятся в групповом формате, что снижает их стоимость, длится 8–12 недель с еженедельными занятиями по 1–2 часа^{328,329}.

Исследования последовательно подтверждают эффективность этих программ для улучшения психического здоровья детей. Например, систематический обзор 24 интервенционных исследований краткосрочных групповых программ по воспитанию детей до 4 лет продемонстрировал положительное влияние программ на общее психическое здоровье и поведение детей, а также на взаимодействия между ребенком и родителем³²⁹. Последующие систематические обзоры, в которых изучались две из наиболее распространенных программ для родителей – программа *Triple P*³³⁰ и программа *Incredible Years*³³¹, – выявили уменьшение деструктивного поведения в этой возрастной группе. Эффекты вмешательств, направленных на улучшение родительских навыков, могут быть более заметны в отношении экстернализованных симптомов, чем в отношении интернализованных³²⁹, хотя существуют убедительные данные систематических обзоров РКИ о положительном влиянии на последние³³². Одно из знаменательных открытий обзора заключалось в том, что расчетное количество вмешательств, необходимое для предотвращения одного случая подростковой тревожности, составляло всего 10, что значительно меньше, чем для многих распространенных медицинских вмешательств³³². С учетом этого, неудивительно, что анализ соотношения затрат и выгод от распространенных программ для родителей демонстрирует экономию на издержках³³⁰.

Недавнее исследование описало краткосрочное (четыре 90-минутные сессии) перинатальное обучение для родителей, сфокусированное на распределении и понимании родительских ролей в модели совместного воспитания³³³. Вмешательства, направленные на снижение родительского стресса, улучшают исходы для детей. По достижении ребенком 1 года, родители, прошедшие обучение, отмечали меньше негативных эмоций и меньше экстернализованных симптомов спустя 20 месяцев после завершения программы, хотя эти эффекты не сохранялись к 2 годам.

В обзоре, включившем 48 испытаний вмешательств, направленных на улучшение родительских навыков, выявили пользу как для родителей, так и для детей, включая снижение депрессии, тревоги, стресса, гнева и чувства вины, а

также повышение уверенности и удовлетворенности отношениями³²⁸. Вероятно, как следствие, исследования программы *Triple P* также демонстрируют связь с сокращением случаев жестокого обращения и насилия в отношении детей³³⁰. С глобальной точки зрения, обнадеживают и данные о том, что внедрение программ по воспитанию, реализуемые в странах с высоким уровнем дохода, имеют аналогичные положительные результаты в странах с низким уровнем дохода, таких как страны Африки к югу от Сахары³³⁴.

Остаются нерешенными и некоторые ключевые вопросы, касающиеся оптимизации вмешательств в области воспитания, включая сохранение эффекта в долгосрочной перспективе после прекращения программы (наблюдаемое в одном обзоре³³², но не подтвержденное в других^{328,335}), оптимальный возраст для вмешательства (с учетом данных об эффективности вмешательств и в детском, и в подростковом возрастах^{332,336}), и следует ли применять их универсально или селективно (более значительные эффекты вмешательств по воспитанию были обнаружены в семьях с наиболее высоким риском³³²). Еще один набор связанных вмешательств в раннем возрасте – домашние визиты во время беременности – был реализован в качестве индивидуальных профилактических стратегий, которые будут описаны далее.

Школьные программы по охране психического здоровья

Для специалистов общественного здравоохранения школы являются потенциально оптимальными условиями для реализации универсальных вмешательств с целью улучшения психического здоровья и профилактики расстройств. Было разработано множество таких программ для школьников, которые могут быть адаптированы для реализации многоуровневых селективных и индивидуальных интервенций.

Многие школьные программы сосредоточены на повышении осведомленности в области психического здоровья, с целью обучения молодежи основам психического здоровья, снижения стигмы, связанной с психическими расстройствами, а также поощрения обращения за помощью³³⁷. Недавний систематический обзор РКИ продемонстрировал, что эти программы повышают грамотность и снижают стигму, хотя не хватает доказательств того, сохраняются ли эти эффекты в долгосрочной перспективе³³⁷. Влияние программ на обращаемость за помощью также неоднозначно³³⁸.

Школьные программы, направленные на снижение деструктивного поведения, существуют уже многие десятилетия. В зонтичном обзоре 2011 года авторы приходят к выводу, что эти программы эффективны в снижении экстернализованных проблем³³⁹. Программа *Good Behaviour Game*, например, была разработана в 1969 году и основана на командной активности, во время которой поощряется про-социальное поведение и предотвращается деструктивное³⁴⁰. РКИ продемонстрировали, что *Good Behaviour Game* эффективно снижает поведенческие проблемы у детей³⁴⁰. Несмотря на то, что основной фокус программы – регуляция поведения, она помогает и с эмоциональной регуляцией. Недавнее Австралийское исследование продемонстрировало, что программа снижает интернализованные симптомы³⁴¹. Примечательно, что в одном из исследований наблюдение за учащимися, участвовавшими в программе в 6-летнем возрасте, продолжалось до 21 – 22 лет, и в результате было обнаружено, что участники программы реже сообщали о суицидальных мыслях и попытках по сравнению с контрольной группой³⁴².

Существует несколько школьных программ, специально направленных на профилактику депрессии и тревоги. В систематическом обзоре 2017 года (обновленном в 2021) обобщили данные из 90 интервенционных исследований^{343,344}. Большинство вмешательств состояло из 8–12 сессий когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), продолжительностью по 45–90 минут, адаптированных для проведения в классе³⁴⁴. Обзор ясно продемонстрировал, что эти програм-

мы были эффективны в снижении симптомов депрессии и тревоги, хотя и размер эффекта в целом небольшим^{343,344}. Хотя такие программы часто реализуются на универсальном уровне, размер эффекта больше в исследованиях, сосредоточенных на популяциях учеников с высоким риском (то есть на селективном и индикативном уровнях)^{343,344}. Стоит заметить, что при относительно небольшом размере эффекта, он сохранялся при долгосрочном наблюдении^{343,344}. Кроме того, авторы обзора 2017 года указывают, приводя аргументы Rose, что даже небольшой эффект может иметь значимый вклад в профилактику на популяционном уровне³⁴⁴. Соответственно, в обзоре 2016 года авторы оценили, что универсальные профилактические программы профилактики депрессии и тревоги, осуществляемые в школах (чаще всего в КПТ-подходе), предотвратили до 50% случаев диагностируемых интернализированных расстройств в течение 9 месяцев после проведения³⁴⁵.

Последние годы некоторые программы в подходах, основанных на «осознанности» (mindfulness), были разработаны и исследованы для детей школьного возраста³⁴⁶. Подходы, основанные на «осознанности» (mindfulness), подталкивают людей к интенсивному сосредоточению на настоящем моменте с целью снизить физиологические реакции и уменьшить стресс. В систематическом обзоре 2022 года, включавшем 66 РКИ, было установлено, что программы с использованием «осознанности» (mindfulness) для детей успешно снижают тревогу/стресс (оценивался совокупный результат) и симптомы депрессии³⁴⁶, хотя размер эффекта был небольшим и проявлялся чаще в селективных выборках, чем в универсальных. Исследования на универсальных выборках не обнаружили улучшения в психическом здоровье, несмотря на небольшие улучшения в поведении, исполнительных функциях и внимании. Кроме того, не было обнаружено положительных эффектов в исследованиях, включавших наблюдение после завершения программы³⁴⁶.

К другой группе школьных программ психического здоровья относится профилактика суицида. Эти программы обычно принимают три формы: а) инициативы по осведомленности и обучению учащихся по вопросу суицидального поведения, с целью снижения стигмы и увеличения вероятности обращения за помощью; б) программа подготовки кураторов, задача которой – обучить учащихся или учителей определять суицидальное поведение и оказывать помощь в направлении к специализированным службам; в) скрининговые программы, которые нацелены на выявление факторов риска суицида и суицидальных мыслей, с целью направления людей, у которых скрининг показал положительные результаты, на дальнейшую оценку и/или лечение^{347,348}. В некоторых обзорах было обнаружено, что эти программы эффективны для профилактики суицидальных мыслей в течение 12 месяцев после завершения программы^{347,349}. В большинстве последних обзоров авторы заключают, что аналогичный эффект наблюдается и в отношении суицидальных попыток, а по некоторым данным, этот эффект сохраняется до 20 лет³⁴⁸.

Как в случае со многими другими школьными вмешательствами, профилактика суицида наиболее эффективна при разностороннем подходе³⁴⁷. Прекрасным примером является программа *Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE)*, РКИ по предотвращению суицидов, реализованное в 168 школах в 10 странах³⁵⁰. Вмешательство включало обучение учителей и школьного персонала быть кураторами, предоставление информации о психическом здоровье и профилактике суицидов для учащихся, а также скрининг учеников с высоким риском. На 12-месячном этапе последующего наблюдения участники из школ, участвовавших в программе, на 50% реже испытывали суицидальные мысли и совершали суицидальные попытки за предыдущие две недели по сравнению со студентами из школ контрольной группы³⁵⁰.

Некоторые обзоры подчеркивают, что есть лишь небольшое количество данных о соотношении затрат и эффективности школьных программ по профилактике психических проблем^{337,344}. Один из обзоров, посвященных профилактике депрессии и тревоги в школах, оценил, что для предотвращения одного случая на 100 детей необходимо

70 учащихся, включенных в программу³⁴⁵, в то время как авторы исследования *SEYLE* установили, что программа может предотвратить одну суицидальную попытку на каждые 167 участников³⁵⁰. В зависимости от необходимых для программы ресурсов, предотвращенные исходы могут иметь высокую экономическую эффективность. Тем не менее, требуется дальнейшая тщательная экономическая оценка, учитывающая долгосрочную перспективу. Дополнительным ограничением при изучении школьных вмешательств является то, что лишь в немногих исследованиях проводят функциональную оценку; в последних обсуждениях подчеркивается, что оценка функции может лучше отражать успех или отсутствие такового у программ, которые нацелены на обеспечение процветания детей³⁵¹.

Наконец, следует отметить, что преобладающее большинство исследований в этой области были проведены в странах с высоким уровнем дохода, однако доступные данные демонстрируют, что школы также подходят для реализации вмешательств по укреплению психического здоровья в странах с низким и средним уровнем дохода³²². С другой стороны, уровень школьной посещаемости значительно различается между странами, и нельзя исключить, что школьные программы могут непреднамеренно усугублять неравенство в психическом здоровье среди тех, кто не имеет доступа к базовому образованию. Более того, в последнее время возникает опасения, что некоторые аспекты школьных вмешательств в области психического здоровья могут повышать уровень дистресса у некоторых молодых людей³⁵². Все это требует дальнейшего изучения для создания сбалансированных по уровню безопасности и эффективности мероприятий.

Вмешательства, направленные на устранение одиночества

Доказательная база по вопросу вмешательств, направленных на устранение одиночества для предотвращения возникновения психических проблем или для снижения тяжести или улучшения прогноза существующих психических расстройств, весьма слаба. Вмешательства такого рода могли бы быть наиболее эффективными на универсальном уровне, с учетом того, что стигма одиночества может снижать результативность таргетированных вмешательств, но на практике они могут требовать сочетания и на универсальном, и на селективном, и на индикативном уровнях. Меры воздействия на окружающую среду для борьбы с одиночеством и улучшения психического здоровья, несмотря на перспективность в плане приемлемости, не подтвердили свою эффективность³⁵³. Систематические обзоры этих вмешательств не оценивали влияния на психическое здоровье. Следовательно, требуются инвестиции в изучение этой проблемы с позиций физического и психического здоровья³⁵⁴.

Селективные профилактические стратегии

Прямые экономические вмешательства

Учитывая очевидную связь, описанную ранее, между бедностью, социоэкономическим неблагополучием и низким психическим здоровьем, селективные формы вмешательств, улучшающие социоэкономическое положение людей, могут быть политически критически важным рычагом для улучшения психического здоровья населения. Хотя экономическое неравенство в первую очередь влияет на здоровье самых бедных слоев населения, оно также связано с худшим психическим здоровьем всей популяции^{256,355}. Это подразумевает, что снижение неравенства на селективном и даже на индикативном уровне приносит пользу для психического здоровья на универсальном. На данный момент уже существуют данные о том, что политика, основанная на прогрессивной социальной экономике, связанная с меньшим неравенством в психическом здоровье, обусловленным социоэкономическими обстоятельствами^{356,357}. В недавнем систематическом обзоре, включавшем 136 исследований, было обнаружено, что повышение личного и семейного дохода улучшает психическое здоровье и благополучие, в то

время как снижение дохода имеет противоположный эффект⁴⁹. Эти эффекты наиболее выражены, когда человек выбирается из нищеты.

Эти данные способствуют дискуссиям о том, имеют ли гарантированные доходы или денежные пособия положительное влияние на психическое здоровье. С 1974 по 1979 год в Канаде, в провинции Манитоба, проходил эксперимент с гарантированным годовым доходом, обеспечивавший такие условия, чтобы доходы семей были не менее 60% от уровня, который Статистическое управление Канады считало порогом низкого дохода. Дальнейшие оценки продемонстрировали статистически значимое снижение госпитализаций, преимущественно связанных с психическими расстройствами, за период реализации программы, и этот эффект сохранялся как минимум в течение 6 лет после завершения программы³⁵⁸.

Большинство исследований потенциальной пользы денежных пособий сосредоточено на психическом здоровье детей и подростков. Например, в недавнем систематическом обзоре была продемонстрирована причинно-следственная связь между улучшением психического здоровья подростков (особенно за счет интернализованных проблем) и выходом семьи из нищеты³⁵⁹, а в обзоре программ по детским пособиям, введенным в Канаде с 1945 года, был продемонстрирован положительный эффект на детское психическое здоровье и поведение³⁶⁰.

Следует отметить, что успех программ по субсидированию варьируется в зависимости от экономического контекста, пола, реализации программы и местной культуры³⁶¹. Например, в упомянутом систематическом обзоре, оценивавшем изменения в доходе и психическом здоровье, было обнаружено более сильное влияние от внедрения программ по ликвидации нищеты на психическое здоровье в странах с низким и средним уровнем дохода⁴⁹, а в других обзорах был установлен такой же положительный эффект от аналогичных программ по субсидированию на ментальное здоровье детей^{359,361} и взрослых³⁶². Эти эффекты могут быть долгосрочными. Например, программа по денежным выплатам в Кении продемонстрировала, что через 4 года после реализации программы молодежь, чьи семьи в ней участвовали, значительно реже испытывала симптомы депрессии³⁶³. Аналогичные результаты могут быть также применимы в условиях низкого дохода в странах с высоким уровнем дохода. Например, в наблюдательном эксперименте в США была изучена роль дополнительного дохода на психическом здоровье ребенка после открытия в Американской Индейской резервации казино³⁶⁴. В нем было продемонстрировано, что дети, которые вышли из бедности, имели статистически значимое уменьшение симптомов расстройств поведения и оппозиционно-вызывающего расстройства по сравнению с теми, кто остался в нищете, достигая уровня, наблюдаемого среди детей, никогда не подвергавшихся бедности в том же регионе³⁶⁴.

Некоторые программы денежных выплат включают обязательные условия для участников. *Oportunidades* – одна из первых программ условных денежных выплат, была реализована в Мексике и увеличивала доход участников на 20–30% при условии, что дети посещают школу, а члены семьи участвуют в профилактических и просветительских мероприятиях по охране здоровья. В семьях, которые начали участвовать, когда детям было менее двух лет, дети имели меньше поведенческих проблем к 8–10 годам по сравнению с теми, кто начал участие на 18 месяцев позже³⁶⁵.

Критики программ условных денежных выплат указывают на их выраженный патерналистский характер, усугубление гендерного неравенства, отсутствие решения структурных проблем, приводящих к долгосрочной нищете³⁶⁶. Действительно, в одном из систематических обзоров было продемонстрировано, что наложение условий для получения денежной помощи может оказывать негативное влияние на психическое здоровье некоторых подгрупп подростков, особенно девушек, для которых условия, необходимые для получения средств, могут усиливать уже имеющиеся нагрузки, включая выполнение домашних дел и уход за близкими³⁵⁹.

Программы домашних посещений в раннем возрасте

Поскольку накопленные на настоящий момент данные подтверждают влияние перинатального стресса на развитие мозга³⁶⁷, специалисты системы здравоохранения сосредоточены на поддержке здорового развития в раннем возрасте. Программы домашних посещений для беременных и женщин в послеродовом периоде, их партнеров и детей часто направлены на группы населения, подверженные значительному социальному неблагополучию, трудностям и негативным исходам для здоровья. Эти группы часто состоят из семьи с низким доходом, молодых матерей, не состоящих в браке, социально изолированных и представителей расовых и этнических меньшинств³⁶⁸.

Программы домашних посещений различаются по предоставляемым видам деятельности, но главной задачей всегда является улучшение домашней обстановки для новорожденного. Эти программы часто включают социальную поддержку для новоиспеченных родителей, обучение по вопросам детского развития, неформальный тренинг позитивных техник по воспитанию (и избегание негативного поведения родителей), а также содействие взаимодействию матери и ребенка. Это важно, так как разные стили воспитания связаны с уровнями детской агрессии, делинквентности и социоэмоционального функционирования, например, авторитарный (в том числе жестокий) стиль воспитания приводит к худшим исходам для детей, чем авторитетный (проявление любви в сочетании с дисциплиной) подход³⁶⁹. В систематическом обзоре, включавшем 34 РКИ и квазиэкспериментальные исследования, в которых изучались эффекты домашних посещений, было обнаружено, что визиты приводят к улучшению домашней среды, в особенности в исследованиях, где использовались надежные методы оценки родительского поведения³⁶⁸.

Некоторые значимые РКИ, проведенные в США, изучали влияние перинатальных ежемесячных домашних визитов медсестер. Например, в исследовании, проведенном в Мемфисе, штат Теннесси, медсестры посещали женщин во время беременности, сразу после родов и несколько раз до второго дня рождения ребенка, а контрольная группа получала обычный перинатальный уход³⁷⁰. К 6 годам дети тех матерей, к которым приходила медсестра, имели меньше поведенческих проблем и были менее агрессивны. В другом исследовании, проведенном в сельской местности штата Нью-Йорк, женщины с высоким риском психических расстройств из-за социального положения были рандомизированы для посещения медсестрой на дому до исполнения ребенку двух лет или обычного ухода³⁷¹. К 15 годам дети тех матерей, которых посещала медсестра, употребляли меньше алкоголя и с меньшей вероятностью были замешаны в криминальной деятельности, по сравнению с теми, кто был в группе контроля; этот формат вмешательства также был высокоэффективен с точки зрения затрат, которые окупались к достижению ребенком 4 лет. Это вмешательство продолжало приносить значительные дивиденды до подросткового возраста, сокращая вовлеченность систем социального обеспечения и юстиции³⁷². В Австралии было проведено исследование аналогичного вмешательства, где также осуществлялось ежемесячное посещение медсестрой на дому в течение первых двух лет жизни ребенка, которое продемонстрировало, что дети матерей, которых посещали медсестры, имели более низкие баллы по опроснику Strengths and Difficulties Questionnaire (Опросник успехов и трудностей), что говорит о меньшем количестве эмоциональных и поведенческих проблем³⁷³. Интересно, что то же исследование продемонстрировало положительные исходы для родителей для широкому кругу проблем, таких, как снижение враждебности, уменьшение детско-родительских конфликтов, повышение благополучия и качества жизни, а также самоэффективности. Смогут ли аналогичные вмешательства продемонстрировать такие результаты при внедрении на универсальном уровне, остается неизвестным.

Вмешательства в районе проживания

Район проживания может быть эффективным уровнем для профилактики психических расстройств и укрепления психического здоровья. Тем не менее, разработка, тестирование и внедрение вмешательств, требующих изменения социальной или физической среды с целью улучшения общественного здоровья, известны своей сложностью. По этой причине большинство исследований на настоящий момент являются обсервационными^{353,374}.

Классическим примером РКИ, направленного на выведение людей из бедности на уровне районов, является *Moving To Opportunity*, программа, реализованная в пяти городах США, в которых семьи, живущие в районах с высоким уровнем нищеты, были рандомизированы для получения жилищных ваучеров на переезд в районы с низким уровнем бедности³⁷⁵. При трехлетнем наблюдении было установлено снижение симптомов дистресса/тревоги среди родителей и снижение симптомов депрессии/тревоги у детей, однако эти результаты обнаруживались только у мальчиков и детей младшего возраста (8–13 лет)³⁷⁵. Тем не менее, последующие наблюдения выявили иные эффекты на психическое здоровье подростков, включая повышенный риск расстройств поведения, ПТСР и депрессии у мальчиков и сниженный риск расстройств поведения у девочек в изучаемой группе³⁷⁶⁻³⁷⁸. Причины этого, вероятно, многоаспектны, но среди них можно отметить половые различия во взаимодействии с новой социальной средой, в том числе необходимые социальные навыки, требуемые для адаптации в более благополучной среде, или последствия смен мест жительства и учебных заведений для социальной интеграции и поддержки³⁷⁸. Эти проблемы в дальнейшем обостряют потенциальные непреднамеренные негативные последствия, которые могут возникнуть в результате некоторых вмешательств, направленных на выведение людей из бедности.

Программы по восстановлению жилых районов³⁷⁹ исследуются лишь изредка. Одним из исключений является кластерное рандомизированное исследование в Филадельфии³⁸⁰, которое показало снижение депрессивных симптомов и улучшение самооценки среди жителей, которые проживали в районе, где реализовывалась программа по озеленению, сосредоточенная на улучшении качества физической среды посредством высадки деревьев, очищения от мусора, ландшафтного оформления пустующих участков в городских условиях. Недавний обзор вмешательств, направленных на повышение доступности и стабильности жилья, не обнаружил подтверждений улучшения психического здоровья в отдельных группах населения (преимущественно у бездомных и ветеранов)³⁸¹.

Недостаток доказательств в пользу вмешательств на уровне районов проживания отражает сложность их реализации и возможных непреднамеренных последствий, несмотря на данные о том, что социальное неблагополучие районов, разрозненность и социальный капитал значительно связаны с психическим здоровьем.

Вмешательства в области психического здоровья для специфических групп населения

Некоторые меньшинства имеют более высокий риск развития психических проблем и расстройств, поэтому селективные вмешательства в этих группах могут быть особенно эффективными для снижения неравенства в психическом здоровье населения. Одним из очевидных примеров таких вмешательств является работа с беженцами, подверженными ухудшению психического здоровья. В систематическом обзоре РКИ, в которых проводились психосоциальные мероприятия для беженцев, было установлено, что это эффективно снижает симптомы ПТСР³⁸². Обнадеживает тот факт, что краткосрочные индивидуальные³⁸³ или групповые^{384,385} психологические и поведенческие вмешательства помогают снижать симптомы депрессии и интернализированных расстройств у беженцев, в том числе у детей³⁸⁶ и подростков³⁸⁴, однако эти эффекты могут не сохраняться в долгосрочной перспективе после вмешательства³⁸⁵, а часть данных в обзоре низкого качества³⁸⁶. Недавний системати-

ческий обзор также нашел доказательства того, что территориальные вмешательства, которые предоставляют беженцам больше возможностей для социального взаимодействия и помощи в адаптации к новым структурам, системам и учреждениям, могут быть наиболее эффективными в снижении симптомов психических расстройств в этой популяции³⁸⁷. Тем не менее, разброс качества и небольшое количество исследований, включенных в эти обзоры, обуславливает необходимость укрепления этой многообещающей базы данных.

Также были изучены селективные вмешательства для этнических и расовых меньшинств. Во многих контекстах пересечение с социоэкономическим неблагополучием означает, что вмешательства, направленные на родителей и семьи с ограниченными финансовыми возможностями, малоимущие районы, неявно выбирают высокий процент людей из этнических и расовых меньшинств³⁷¹. В целом, по имеющимся данным, эти вмешательства эффективны в улучшении психического здоровья среди разных этнических групп, включая упомянутую программу воспитания *Incredible Year*, проводимую и в Европе³⁸⁸ и в Северной Америке³⁸⁹. Эти исследования продемонстрировали некоторую эффективность таких культурно-независимых вмешательств, но существуют также и данные об эффективности культурно-адаптированных вмешательств, с преимуществами для некоторых этнических и расовых меньшинств, по сравнению с неадаптированным и стандартным подходом^{390,391}. Более того, учитывая опыт дискриминации и стигмы, возникавший на разных уровнях и представлявший барьер для обращения за психиатрической помощью, понимание того, как культурные и структурные факторы пересекаются, создавая неравенство в психическом здоровье среди этнических и расовых меньшинств, является определяющим для разработки эффективных вмешательств, способных уменьшить влияние этих феноменов и укрепить психическое здоровье³⁹².

Кроме этого, существуют данные о положительном влиянии на психическое здоровье селективных вмешательств для групп сексуальных и гендерных меньшинств³⁹³. Это включает в себя вмешательства на уровне политики, семейные вмешательства, а также организованные психиатрические службы, с доказательствами положительного влияния на психическое здоровье, употребление психоактивных веществ и случаи травли среди молодежи³⁹³. Другие исследования подчеркивают важность повышения культурной осведомленности среди медицинских работников для сокращения неравенства в психическом здоровье среди представителей ЛГБТК+¹⁸⁷. Тем не менее, как и для других меньшинств, барьеры, связанные с недоверием к поставщикам медицинских услуг, представляют дополнительное препятствие (и цель) для улучшения своевременного доступа к профилактической психиатрической помощи и поддержке.

Индикативные профилактические стратегии

Индикативные стратегии для предотвращения развития психических расстройств обычно направлены на выявление лиц с высоким риском, которые имеют субклинические проявления психопатологии или наследственную отягощенность психическими заболеваниями, ассоциированными со сниженным уровнем функционирования. Реализация индикативных мер профилактики фокусируется на психическом здоровье молодежи для предотвращения перехода состояния в полноценное расстройство. Варианты вмешательств варьируются от специализированной вторичной помощи (в т.ч. организация раннего выявления психозов) до молодежных психиатрических служб, не зависящих от конкретного расстройства, которые применяют клинические модели стадийности для оказания помощи в соответствии с стадией болезни. В последнее время эти модели были преобразованы в интегрированные службы первичной медицинской помощи широкого спектра для психического здоровья молодежи, представляющие индикативную профилактику различными инновационными способами и в различных контекстах, включая цифровые платформы, образовательные учреждения,

рабочие места, общество и клинические учреждения³¹¹. Они предлагают ряд вмешательств индикативного уровня, начиная от клинической терапии до поддержки сверстников и психосоциальных вмешательств, повышающих жизнестойкость, улучшающих психиатрическую грамотность и укрепляющих социальную поддержку. Лишь некоторые из этих вмешательств направлены непосредственно на социальные детерминанты психического здоровья (социальная поддержка, одиночество, травля), обычно как часть мультидисциплинарного подхода.

Как существует неравенство в риске психических расстройств, так же есть и неравномерность получения своевременной, уместной и соразмерной клинической помощи^{187,396}. Это глобальная проблема, которая усугубляется стигматизацией, неосведомленностью в вопросах здоровья, культурными нормами, возможностями системы и экономического развитием. В связи с тем, что индикативная профилактика преимущественно происходит из клинических подходов, выявление и включение людей с высоким риском подвержены аналогичным барьерам и неравенству. Например, существуют данные о том, что лица из социально-экономически неблагополучных групп, мигранты, представители этнорасовых меньшинств недостаточно представлены в службах по раннему выявлению психозов³⁹⁷⁻³⁹⁹, а также в детских и подростковых психиатрических службах⁴⁰⁰. Эта предвзятость может усугубляться при использовании инструментов для выявления лиц с высоким риском, которые часто разрабатываются^{394,401} и тестируются⁴⁰² на нерепрезентативных выборках, самостоятельно обращающихся за помощью. Это неравенство значит, что наиболее уязвимые слои населения наименее вероятно получат индикативную профилактику и реже участвуют в исследованиях, которые информируют нас о том, что и для кого работает, делая это вопросом социальной справедливости⁴⁰³.

Более того, как было установлено, индикативные стратегии профилактики лишь незначительно снижают заболеваемость и распространенность психических расстройств, так как не охватывают достаточный объем населения. Например, исследования, проведенные в Англии³⁹⁸ и Австралии³⁹⁹, продемонстрировали, что только 4–22% людей с первым психотическим эпизодом в службах по раннему вмешательству при психозах попадали в поле зрения служб по раннему выявлению до начала болезни. Это приводит к необходимости создания более широкого трансдиагностического подхода к индикативной профилактике, который возможно было бы интегрировать в сообщества и школы с целью воздействия на социальные детерминанты психического здоровья, как было недавно описано и рекомендовано McGorry et al³¹¹.

Стратегии вторичной и третичной профилактики

В этом разделе мы провели краткий обзор существующих социальных вмешательств, направленных на оптимизацию различных аспектов восстановления пациентов с диагностированными психическими расстройствами.

Социальные предписания

Социальные предписания, широко применяемые врачами первичного звена, обеспечивают взаимодействие людей, имеющих установленные психические расстройства, с источниками социальной поддержки в местных сообществах⁴⁰⁴. Примеры включают волонтерство, программы дружеской поддержки и кружки по интересам⁴⁰⁵. Несмотря на популярность таких предписаний, доказательная база отстает от практики, с недостатком методологической строгости в исследованиях^{406,407}. Хотя в систематических обзорах наблюдались положительные эффекты на различные психические исходы^{404,408-410}, качество данных в целом низкое⁴⁰⁸⁻⁴¹¹, и оно ограничено выборками без контроля^{408,409,411} или выборочными подгруппами⁴¹⁰. Существуют также первичные данные о том, что меньшинства не получают достаточно социальных предписаний⁴¹²; факторы, такие как финансы, язык и культурные барьеры, могут создавать проблемы с доступом и вовлеченностью.

Профессиональные вмешательства

Учитывая цикличность взаимоотношений между социоэкономическим неблагополучием и психическим здоровьем, вторичные и третичные вмешательства, которые помогают людям вернуться к работе или обучению, должны рассматриваться как важный компонент политики в области психического здоровья населения. Одним из примеров таких вмешательств является программа *Individual Placement and Support* (IPS, «Индивидуальное трудоустройство и поддержка»), где специалист по трудоустройству помогает лицу с психическими проблемами искать конкурентоспособное место работы. IPS последовательно демонстрировал превосходство по сравнению с другими формами профессиональных вмешательств, направленных на помощь лицам с серьезными психическими расстройствами в получении и сохранении конкурентной занятости⁴¹³⁻⁴¹⁵. Эти результаты справедливы для различных географических регионов и для условий как с высокими, так и с низкими ресурсами⁴¹³, хотя успех и внедрение могут зависеть от мотивации и уверенности в себе при поиске работы, что может создать дополнительные барьеры для тех, кто уже сталкивался с значительными структурными и системными ограничениями⁴¹⁶⁻⁴¹⁸. Хотя эти вмешательства могут помогать людям с различными психическими проблемами, наиболее эффективны они для людей с серьезными психическими расстройствами⁴¹⁹.

Семейные вмешательства

Хорошо известно, что семейные вмешательства могут помочь снизить риск рецидива психоза^{420,421}. Также они снижают депрессию и суицидальные мысли у молодых людей^{422,423}, однако эти эффекты могут быть ограничены старшими подростками и подвержены риску статистических ошибок⁴²⁴. Вторичные и третичные семейные вмешательства могут привести к снижению стресса и депрессии у родителей, а также к улучшению подходов к воспитанию^{422,425}, что может быть особенно важно для предотвращения межпоколенческой передачи семейного риска психических расстройств⁴²⁴. Эти эффекты также распространяются на страны с низким и средним уровнем дохода, где 65% таких вмешательств проводятся неспециалистами^{425,426}.

Травма-ориентированные вмешательства

Травматические события вносят существенный вклад в неравенство психического здоровья, как было подчеркнуто ранее. Исходя из этого, модели помощи, ориентированные на травму, приобретают значение во вторичной профилактике и могут быть особенно актуальными для восстановления специфических групп, включая жертв домашнего насилия, а также представителей этнических и расовых меньшинств, беженцев, ищущих убежища, с установленными психическими расстройствами. На настоящий момент наиболее распространенными и исследованными подходами являются десенсибилизация и переработка движениями глаз (ДПДГ) и травма-фокусированная КПТ^{427,428}. Несмотря на это, в недавнем систематическом обзоре⁴²⁹, в котором преимущественно внимание было уделено межличностной травме у женщин, были обнаружены неоднозначные данные о том, что травма-ориентированные вмешательства улучшают ряд психологических исходов, включая симптомы ПТСР, тревоги и депрессии. Авторы приписывают это недостаткам дизайна исследований, что было отмечено и в других обзорах^{430,432}, и призывают к более строгой оценке различных типов травм и исходов. Для детей и подростков, подвергшихся травме, в систематических обзорах был установлен умеренный эффект ДПДГ и травма-фокусированной КПТ – в отличие от обычной КПТ⁴²⁸ – в лечении ПТСР^{428,432}. Данные метаанализа также демонстрируют умеренную эффективность вмешательств, направленных на травму, в отношении симптомов ПТСР, депрессии и тревоги у беженцев в странах с высоким³⁸² и странах с низким и средним уровнем дохода⁴³³. Наилучший эффект был для травма-фокусированной КПТ, особенно с расширенной культурной адаптацией⁴³⁴.

Таблица 2. Обзор рекомендаций по вмешательству в социальные детерминанты для улучшения психического здоровья населения и сокращения неравенства в области проблем психического здоровья

- 1. Сделать социальную справедливость основой всех вмешательств в области психического здоровья населения.** Проблемы психического здоровья неравномерно распределены между популяциями и внутри них, главным образом из-за системного структурного неравенства. Сделав социальную справедливость ключевым элементом всех вмешательств и политики в области охраны психического здоровья населения, можно сократить эти неравенства.---
- 2. Инвестировать в многоаспектные вмешательства.** Немногие социальные детерминанты влияют исключительно на психическое здоровье. Инвестиции во вмешательства, нацеленные на ключевые социальные детерминанты, улучшат физические, психические и социальные исходы для отдельных лиц и сообществ. Программы вмешательств должны регулярно оценивать психическое здоровье наряду с этими и другими исходами.
- 3. Инвестировать во вмешательства, нацеленные на критические периоды жизненного цикла, для прерывания межпоколенческой передачи неравенства в области психического здоровья.** Предоставление качественной и доступной поддержки для родителей и семьи на ранних этапах жизни может прервать межпоколенческую передачу неравенства в области психического здоровья в семьях или сообществах.
- 4. Приоритизировать вмешательства, направленные на снижение уровня бедности.** Любой комплексный подход к снижению бремени слабого психического здоровья должен включать усилия по сокращению бедности. Бедность неотделима от большинства социальных детерминант психического здоровья и может рассматриваться как основная причина.
- 5. Укрепить причинно-следственные выводы в исследованиях социальных детерминант психического здоровья и первичной профилактики.** Большая часть исследований социальных детерминант психического здоровья носит наблюдательный характер и часто подвержена предвзятости отбора и искажению результатов из-за воздействия конфаундеров. Необходимы более надежные методы оценки причинно-следственных связей, а также более масштабные междисциплинарные наблюдательные и экспериментальные исследования с репрезентативными и достаточно мощными выборками для ускорения прогресса знаний и разработки эффективных вмешательств по первичной профилактике.
- 6. Установить комплексный долгосрочный мониторинг психического здоровья населения.** Многие страны испытывают трудности с точной оценкой психиатрической заболеваемости населения, что препятствует как клиническому, так и организационному обеспечению охраны психического здоровья. Выборки часто нерепрезентативны. Надежный, всеобъемлющий и точный долгосрочный мониторинг психического здоровья населения является основой для эффективной профилактики.
- 7. Обеспечить равное внимание к первичной, вторичной и третичной профилактике в области психического здоровья.** Достаточные инвестиции в первичную профилактику для предупреждения возникновения психических расстройств предотвращают страдания, улучшают качество жизни и социальные исходы, а также снижают потребность во вторичной и третичной профилактике.

РЕКОМЕНДАЦИИ К ДЕЙСТВИЮ

В этой статье мы выделили социальные градиенты в частоте и распространенности психологического дистресса и психических расстройств внутри и между популяциями. Эти данные последовательно демонстрируют, что те, кто подвержен негативному влиянию социальных факторов – будь то бедность, дискриминация, травма или изоляция, – с наибольшей вероятностью столкнутся с психическими расстройствами в течение жизни, а также с дальнейшими физическими, социальными и экономическими последствиями, которые могут поддерживать циклы межпоколенческого неравенства в вопросах здоровья и социальных исходах. Мы также продемонстрировали, как это неравенство проистакает из обширного комплекса структурных процессов и политик, которые ущемляют права социальных меньшинств, маргинализированных людей и сообществ, посредством межличностной, институциональной и систематической дискриминации. Это воздействие мешает равноправному доступу к адекватному образованию, трудоустройству, жилью, социальной поддержке и медицинской помощи, что впоследствии увеличивает воздействие стрессовых жизненных событий и риск плохого психического здоровья.

Что, в таком случае, можно и следует предпринять? Мы считаем, что первичная профилактика должна быть приоритетной для устранения социальных неравенств с целью предотвращения возникновения психических расстройств и снижения бремени психиатрической заболеваемости в популяции. Существуют, как минимум, три веские причины для этого. Во-первых, равенство является центральным аспектом прав человека⁴³⁵, и поэтому усилия по сокращению социальных неравенств, влияющих на психическое здоровье населения, являются вопросом социальной справедливости. Во-вторых, поскольку многие психические расстройства демонстрируют такие социальные градиенты, универсальные, селективные и индикативные стратегии первичной профилактики не только будут обеспечивать более равномерный уровень психического здоровья, но и позволят достичь значительных результатов в улучшении психического здоровья всей популяции. В конце концов,

признавая жизненно важную роль вторичных и третичных мер профилактики в лечении, восстановлении и предотвращении рецидивов у людей с установленными психическими расстройствами, первичная профилактика должна быть интегрирована в беспристрастные и доступные для всего населения системы здравоохранения. Здесь равенство инвестиций в эффективную первичную профилактику обеспечит выгоду на трех уровнях: для отдельных лиц, населения и системы здравоохранения, как в условиях стран с низким и средним доходом, где услуги вторичной и третичной помощи в области психического здоровья зачастую сильно ограничены, так и в странах с высоким доходом, где спрос на медицинскую помощь превышает возможности системы⁴¹.

В заключительном разделе мы определяем семь рекомендаций к действиям (см. Таблицу 2), которые представляют собой алгоритм для специалистов в области психического здоровья, политиков и исследователей для улучшения психического здоровья населения и сокращения неравенства в области психического здоровья за счет приоритета вмешательств в социальные детерминанты.

1. Сделать социальную справедливость основой всех вмешательств в области психического здоровья населения

Социальная справедливость основана на идее справедливого (равноправного) распределения благ, власти, возможностей и привилегий внутри общества. Идеально справедливое общество не существует. В большей или меньшей степени различные общества будут иметь разные уровни справедливости в доступе к экономическим, социальным и политическим ресурсам, что позволяет индивидам или группам определять и реализовывать желаемые цели и результаты. Равноправное (справедливое, честное) распределение ресурсов тесно связано, но не всегда идентично равному (сбалансированному, пропорциональному) распределению. Например, в среднем, у взрослых людей (трудоспособного возраста) доходы выше, чем у молодежи, при прочих равных условиях, в результате накопленных знаний и опыта; доходы, таким образом, неравномерно распределе-

ны по возрасту, но это может не рассматриваться как несправедливость.

Соответственно, не все различия в психическом здоровье, сами по себе, неравноправны. Мужчины более склонны к развитию шизофрении, чем женщины¹⁹⁸, предположительно из-за биологических различий⁴³⁶, однако эти различия, вероятно, не связаны с социальной справедливостью. В отличие от этого, повышенная распространенность депрессии среди женщин также может быть частично биологически обусловлена⁴³⁷, но существуют явные доказательства того, что она также может быть результатом большей подверженности межличностному насилию, детским травмам или другим гендерно специфическим социальным или психологическим факторам^{200,437}, что делает вмешательства для предотвращения этих несправедливых переживаний важным аспектом социальной справедливости.

Мы считаем, что большинство социальных различий, связанных с возникновением и поддержанием психических проблем, возникают из-за неравномерного воздействия структурного неблагополучия, что требует внедрения принципов социальной справедливости в самое сердце всех усилий общественной политики в области психического здоровья для предотвращения психических расстройств. Существует мнение, что «задача справедливости в ее наиболее насыщенной роли требует постоянной бдительности и внимания к социальным и экономическим детерминантам, которые усугубляют и усиливают недостатки в ряде аспектов благополучия»^{5,стр.78}. Логично, что это требует от общественного здравоохранения и, в более широком плане, государственной политики гарантий, что все профилактические стратегии четко устраняют социальные, экономические, политические и экологические пробелы, которые одновременно и повышают риск психических расстройств, и затрудняют восстановление людей. Профилактические стратегии и политика, основанные на принципах социальной справедливости с самого начала, скорее всего будут эффективны в сокращении социального неравенства в области психического здоровья, а также в смещении распределения риска на уровне всего населения. Этот подход требует тщательного теоретического и эмпирического анализа различных вопросов, включая то, какими должны быть достаточные условия и какие социальные детерминанты следует приоритизировать с точки зрения социальной справедливости. Эти вопросы могут меняться со временем и в разных обстоятельствах. Например, в то время как сокращение нищеты является глобальной целью, потенциально улучшающей психическое здоровье повсеместно³⁵⁹, это может быть более насущным вопросом социальной справедливости в странах с низким и средним уровнем дохода, где значительно большая доля населения живет в бедности.

Наконец, необходимость социальной справедливости применима не только к стратегиям и мерам, направленным на социальные детерминанты здоровья, но и к исследованиям, поддерживающим их. Наш обзор сосредоточен на непропорционально большом количестве данных из стран Глобального Севера с высоким уровнем дохода. Хотя мы выделили данные и из стран с низким и средним уровнем дохода, многие детерминанты, вероятно, будут схожи, в то время как другие могут различаться². Социальная справедливость требует одновременно и увеличения инвестиций в будущие высококачественные исследования наиболее эффективных стратегий профилактики социальных детерминант в странах с низким и средним уровнем дохода, и стратегий противодействия неравномерному распределению знаний, сосредоточенных в странах Глобального Севера, которое систематически поддерживает обзором.

2. Инвестировать в многоаспектные вмешательства

Большинство, если не все, социальных детерминант, обсуждаемых в этой статье, связаны с негативными последствиями, выходящими за пределы области психического здоровья. Например, неблагополучное детство – фактор риска, сильно связанный с целым рядом негативных исходов психического здоровья – также ассоциировано и со множе-

ством негативных физических¹⁰³, социальных⁴³⁸, образовательных/профессиональных⁴³⁹ последствий. Другим примером является то, что зачастую целые сообщества подвергаются воздействию значительно пересекающихся, циклических схем социального неблагополучия^{2,138,374}, что означает, что последующие поколения семей могут столкнуться с ограниченными возможностями в ориентировании по социальным детерминантам здоровья, включая социально-экономическое неблагополучие, социальную изоляцию, дискриминацию, травмы и враждебную среду, которые одновременно способствуют плохому физическому здоровью, психическому здоровью и социальным исходам^{41,45}. При этом, несмотря на существенные доказательства, подтверждающие такую мультифинальную картину, прогресс в воздействии на социальные детерминанты и связанные с ними последствия движется медленно, отчасти из-за глубоко укоренившегося разрозненного мышления среди исследователей, практиков и организаторов.

Усиленное межсекторальное сотрудничество и более инклюзивные оценки исходов могли бы помочь продвинуть усилия по профилактике, особенно там, где они включают подходы, направленные на целые популяции. В настоящее время большое количество многообещающих вмешательств, нацеленных на социальные детерминанты, не оцениваются с точки зрения влияния на психическое здоровье, что представляет собой упущенную возможность узнать об их потенциальном воздействии на уровне индивидов, сообществ и общества⁴⁴⁰. Например, существует широкий спектр инновационных подходов, реализуемых в образовательном, социальном и уголовно-правовом секторах, которые могут быть эффективны для улучшения психического здоровья, но на настоящий момент не признаются таковыми из-за отсутствия формализованного измерения психических исходов. В качестве примера можно привести *Uptown Hub* в Нью-Йорке⁴⁴¹, который предоставляет услуги для молодежи, находящейся в риске вовлечения в судебную систему. Услуга предлагает молодым людям в возрасте от 14 до 24 лет широкий спектр поддержки, включая вовлечение и удержание на работе или учебе, участие в досуговых мероприятиях, поддержку сверстников и психологическую поддержку для развития устойчивости, а также другие мероприятия по укреплению благополучия, которые улучшают общее и психическое здоровье. В настоящий момент требуется оценка таких программ для тщательного количественного и качественного измерения широкого спектра прямых и косвенных результатов, которых они могут достичь.

В свете этого обсуждения мы рекомендуем учитывать психическое здоровье в качестве одного из стандартных показателей при изучении результатов любой политики, программ или вмешательств, направленных на социальные детерминанты. Хотя это и требует получения дополнительных данных в контексте оценок, которые могут иметь совершенно разные цели, включение психического здоровья наряду с другими показателями становится все более осуществимым благодаря таким технологическим инновациям, как компьютерное адаптивное тестирование⁴⁴², пассивные сенсорные технологии и обобщение административных записей⁴⁴³. Более того, ценность такой информации значительно повысит наше понимание того, какие подходы наиболее эффективны при воздействии на социальные детерминанты и какие могут способствовать реальному прогрессу в улучшении здоровья населения параллельно с другими социальными исходами (например, преступностью, образованием, занятостью, социальным обеспечением).

3. Инвестировать во вмешательства, нацеленные на критические периоды жизненного цикла, для прерывания межпоколенческой передачи неравенства в области психического здоровья

Хотя большая часть психических расстройств манифестирует в подростковом возрасте¹⁹, их корни часто лежат в более раннем периоде развития. Взгляд на весь жизненный путь может нам помочь понять, как воздействие различных социальных детерминант – действующих с момента до рождения и на протяжении всей жизни – влияет на вероятность формирова-

ния у человека слабого (или хорошего) психического здоровья⁴⁴⁴, что может поддерживать такие исходы через межпоколенческую передачу в семьях или сообществах⁴⁴⁵. Применяя подход жизненного цикла, мы потенциально можем разработать эффективные вмешательства, которые прервут межпоколенческую передачу накопленных проблем в критические периоды повышенной уязвимости⁴⁴⁶.

Учитывая важность пренатального периода в формировании психических, физических и когнитивных траекторий, предоставление качественной и доступной родительской и семейной поддержки на раннем этапе жизни является существенным для воздействия на этот процесс³⁶⁷. Ранее мы представили данные о положительных результатах программ домашних визитов для беременных и женщин в послеродовом периоде, с преимуществами, простирающимися в детство и подростковый возраст, и огромной экономической выгодой^{371,373}. Эти вмешательства особенно эффективны в селективных группах. Обеспечение того, чтобы молодые семьи имели достаточную финансовую поддержку для снижения стресса и удовлетворения своих потребностей, включая адекватное питание и жилищную безопасность, также дает основание для направления прямых экономических вмешательств на выборочные группы в критические периоды развития ребенка. Стабильные, безопасные отношения, особенно в первые годы жизни, являются фундаментом для смягчения жизненных стрессов, подразумевая, что семейные вмешательства имеют колоссальный потенциал для профилактики психических расстройств и прерывания межпоколенческих циклов неблагополучия.

Вмешательства, которые поддерживают стабильные, безопасные и сплоченные сообщества в более широкой социальной среде, также могут защитить от воздействия социального неблагополучия на психическое здоровье детей²⁸¹. Для молодежи образовательная среда, вероятно, будет особенно актуальной для реализации вмешательств, способствующих длительному благоприятному психологическому климату. Например, в школах могут развивать социоэмоциональные, академические и когнитивные способности, которые могут защитить от будущих трудностей (например, безработицы). Это может привести к улучшению образовательных достижений и повышению socioeconomic status, что позволит прервать межпоколенческий цикл воздействия некоторых социальных факторов, которые повышают риск психических расстройств. Кроме того, начало многих психических проблем приходится на переход от подросткового возраста к взрослости, критический момент для достижения социоразвивающих вех. Предотвращение манифестации расстройств в этот период может иметь глубокое влияние на будущее социальное и экономическое развитие⁴⁴⁷.

Также мы обнаружили, что некоторые особенности окружающей среды могут действовать как резервуары структурного расизма и дискриминации, которые повышают вероятность воздействия стрессоров на индикативном уровне⁴⁴⁸. Системное недоинвестирование, лишение прав и отсутствие возможностей в таких районах ограничивают социальную мобильность, и поэтому эти переживания – включая неблагоприятные исходы для психического здоровья – становятся высокоустойчивыми, межпоколенческими и системными формами неблагополучия и угнетения. Эффективные вмешательства в области психического здоровья населения должны создавать возможности для прерывания этих циклов воздействия внутри нашего общества, с доказательствами того, что это может быть особенно важно на раннем этапе жизни⁴⁴⁹.

4. Приоритизировать вмешательства, направленные на снижение уровня бедности

Любой комплексный подход в области общественного здравоохранения, направленный на снижение бремени плохого психического здоровья, должен включать акцент на борьбе с бедностью. Бедность тесно связана с большим количеством социальных детерминант психического здоровья и может рассматриваться как коренная причина. Все заинтересованные стороны в сфере общественного здоровья

должны выступать за снижение уровня бедности, чтобы уменьшить ее многоаспектные негативные последствия. В дополнение к улучшению психического здоровья населения, сокращение уровня бедности значительно способствует улучшению физического здоровья населения, снижению социальных неравенств и преодолению барьеров на пути к социальной справедливости, что согласуется с другими рекомендациями, изложенными нами в этой статье.

Бедность особенно пагубна в раннем возрасте, и ее последствия наблюдаются в течение всей жизни. Дети, выросшие в бедности, живут существенно иначе, чем те, кто вырос в более благополучных условиях. Это начинается с их непосредственной среды: дети в бедных семьях чаще живут в перенаселенных и/или некачественных жилищных условиях, не могут качественно питаться и подвергаются воздействию загрязнений⁴⁵⁰ окружающей среды. Бедность также сильно влияет на их родителей, поскольку стресс от жизни в бедности влияет на благополучие родителей и порождает конфликты, негативно воздействующие на поведение родителей и прочность детско-родительских отношений^{450,451}. Хуже всего то, что бедность значительно и последовательно связана с жестоким обращением с детьми и безнадзорностью⁴⁵¹. Дети, живущие в нищете, чаще подвергаются насилию, как дома, так и в том обществе, где они живут⁴⁵⁰.

Трудности, с которыми сталкиваются дети, живущие в нищете, делают их менее подготовленными к школе, так как они ниже оцениваются по многим аспектам готовности к началу школьного обучения, включая социальные и поведенческие навыки, развитие речи и когнитивные способности^{452,453}. Это приводит к каскаду в социальном развитии с долгосрочными последствиями, так как дети из малообеспеченных семей менее склонны добиваться успехов в учебе на всех уровнях образования и чаще покидают школу рано или с низким уровнем знаний^{452,454}. Несмотря на то что они чаще начинают работать рано, их доходы в течение взрослой жизни остаются низкими⁴⁵⁴. Кроме образовательных и экономических показателей, жизнь в нищете также влияет на социальную жизнь. Низкий доход также ограничивает их способность участвовать в социальных, досуговых и гражданских мероприятиях, оставляя их менее способными смягчать стрессовые переживания за счет больших социальных сетей и повышенной социальной поддержки⁴⁵⁵. Учитывая многочисленные пути, через которые бедность влияет на социальные детерминанты психического здоровья, усилия по снижению бедности должны принести пользу для психического здоровья. Любая кампания общественного здравоохранения, направленная на улучшение психического здоровья населения, которая не затрагивает проблему бедности, вряд ли достигнет своей цели.

5. Усилить причинно-следственные выводы в исследованиях социальных детерминант психического здоровья и первичной профилактики

Мы попытались выявить наиболее надежные данные относительно тех социальных факторов, которые оказывают наибольшее влияние на психическое здоровье и расстройства на уровне населения, и выделить те общественные меры здравоохранения, которые наиболее вероятно предотвратят ухудшение психического здоровья. Несмотря на то, что существуют высококачественные РКИ и/или лонгитюдные исследования по некоторым направлениям, все еще требуется изучение причинно-следственных механизмов между социальными детерминантами и психическим здоровьем.

Одна из часто встречающихся и актуальных тем в нашем обзоре – степень, в которой эти ассоциации возникают без причинных механизмов, таких как генетический отбор и ненаблюдаемые вмешивающиеся факторы. Эффективные профилактические стратегии, направленные на социальные детерминанты, улучшат психическое здоровье населения только в том случае, если эти детерминанты вызывают изменения в изучаемом результате (то есть оказывают причинно-следственное воздействие на результат). Сторонники биологического детерминизма считают, что практически все социально обусловленные «воздействия» возни-

кают из-за отбора людей с большей генетической уязвимостью к психическим расстройствам в более неблагоприятные социальные среды⁴⁵⁶. Таким образом, в этой парадигме социальное неблагополучие – как и психическое нездоровье – рассматривается как очередной результат влияния генетики. Как бы то ни было, хоть генетический отбор и может способствовать социальным закономерностям возникновения болезней⁴⁵⁷, ни генетические, ни средовые факторы сами по себе не могут быть достаточны или необходимы в этиологии психических расстройств. Для понимания всего многообразия причин, которые приводят к развитию психических расстройств, и их относительного вклада в эти процессы на уровне популяции, требуются дальнейшие исследования. Мы предполагаем, что современные методы оценки причинно-следственных связей⁴⁵⁸ следует обязательно применять при использовании наблюдательных данных при изучении социальных детерминант психического здоровья. Более того, эти методы убедительны настолько же, насколько лежащие в их основе измерения, выборки и гипотезы, поэтому стимулирование использования логичных, хорошо описанных и эпидемиологически репрезентативных выборок – а также синтез знаний и данных из академической среды, психиатрии и промышленности – должны быть приоритетными для осуществления значимого прогресса при выявлении социальных причин для вмешательства.

В нашем обзоре также подчеркивается необходимость избегания социального редукционизма. Многие социальные факторы – действующие в диапазоне от ближайших к наиболее отдаленным, – вероятно, способствуют циклическому неблагоприятному, структурной дискриминации, влияющим на психическое здоровье. Мы можем меньше беспокоиться о том, какая конкретная причина (например, какой тип насилия или пренебрежения, в какой области лишения или неравноправия) является детерминантом риска, а сфокусироваться на выявлении причинной структуры, через которую проявляется риск, и для которой требуются комплексные вмешательства. Внедрение структурного подхода к анализу причин и следствий⁴⁵⁹ и обоснование наших исследований теоретическими моделями причинности ускорит понимание того, как, где и когда эффективно вмешиваться.

Наконец, многие систематические обзоры вмешательств в этой статье сопровождались замечаниями о низком качестве, малых выборках и разнородных методологиях, в то время как очень мало РКИ сложных социальных вмешательств было предпринято. Возможно, система финансирования в этой области нуждается в преобразовании. Многие небольшие, низкокачественные наблюдательные исследования препятствуют формированию достоверной доказательной базы по эффективности⁴⁶⁰. Более масштабные, амбициозные, междисциплинарные и межотраслевые коллаборации, которые попытаются уловить большую идею путем триангуляции высококачественных данных, включая экспериментальные парадигмы – хотя они сложнее, дороже и рискованнее – могут помочь трансформировать наше понимание стратегий первичной профилактики по улучшению здоровья популяции в разных сферах.

6. Установить комплексный долгосрочный мониторинг психического здоровья населения

Психиатрия давно увлечена изучением детерминант психического здоровья по различным расстройствам и аспектам, что все еще требует феноменологической интерпретации. Это верно как для клинической психиатрии, так и для психиатрической эпидемиологии. Однако необходимость подсчета – краеугольный камень обоих подходов. Точный мониторинг заболеваемости и распространенности психических расстройств, а также распределения соответствующих симптомов в популяции во времени, выполняет по крайней мере две критически важные функции. Во-первых, установление базовой потребности в клиническом лечении населения, на основе которой можно настроить ресурсы для вторичной и третичной профилактики. Во-вторых, он позволяет эмпирически количественно оценить потенциальные приросты в психическом здо-

ровье населения, которые могли бы быть достигнуты через эффективное внедрение универсальных, селективных и индикативных первичных профилактических стратегий.

Во многих странах существуют проблемы с базовым мониторингом бремени психических болезней в популяции⁴⁶¹, что приводит к недостаточному клиническому и организационному обеспечению психического здоровья. В условиях стран с низким и средним уровнем дохода причины этого могут быть очевидны: ограниченные ресурсы могут означать политический приоритет других важных вопросов. Последние обзоры подчеркивают пробел в данных о заболеваемости и распространенности между странами с высоким, низким и средним уровнем дохода⁴⁶². В странах с высоким уровнем дохода отсутствие рутинных данных о психиатрической заболеваемости в популяции иногда удивляет. Например, в Англии, хотя Национальная система здравоохранения собирает данные по регулярным обращениям в психиатрические службы с целью планирования, сложно получить достоверные оценки заболеваемости и распространенности на основе выборок, обращающихся за помощью, которые часто не включают проверенные данные о психопатологии. Даже в странах с налаженными системами регистрации заболеваний, таких как Дания, Швеция или Финляндия, оценка заболеваемости основывается на обращении во вторичные психиатрические службы, что при таких психических расстройствах, как тревога и депрессия, менее информативно. Оценки распространенности, полученные по данным опросов, хотя и основаны на более широких популяциях, часто осуществляются на маленьких выборках, что ограничивает возможность делать выводы о психиатрической заболеваемости в различных подгруппах. В конечном итоге все методы мониторинга психического здоровья населения страдают в большей или меньшей степени от нерепрезентативности выборок, будь то предвзятость в выявлении случаев или обращения за помощью.

Для эффективного реагирования на первичном, вторичном и третичном уровнях профилактики требуются современные подходы к надежному, инклюзивному и точному долгосрочному мониторингу психического здоровья населения. В контексте социальных детерминант особенно важно включение репрезентативных и крупных выборок из социально неблагоприятных и притесняемых групп. Во многих случаях этого можно достичь за счет улучшения регулярного сбора данных о психическом здоровье и использования более гармоничных платформ управления данными, которые используют технологические достижения в области безопасности данных и связи с клиническими и общественными данными о здоровье, и такие примеры уже существуют⁴⁶³.

7. Обеспечить равное внимание первичной, вторичной и третичной профилактике в области психического здоровья

Необходимость первичной профилактики в области психического здоровья должна быть тщательно рассмотрена руководителями системы здравоохранения по всему миру. Преимущества такой профилактики очевидны в улучшении качества жизни, социального функционирования, вовлечения в трудовую деятельность и снижении количества суицидов. В данной статье были описаны подходы, включающие создание условий, при которых люди, особенно представители маргинализированных групп, знают, где искать своевременную поддержку после неблагоприятного жизненного события или при столкновении с хроническими трудностями, имеют возможности для социального взаимодействия и получают поддержку для оптимального функционирования в работе, семье и социальных ролях. Как общий принцип, также важно решить проблему недостаточного получения вмешательств социально неблагоприятными группами⁴⁶⁴. Кроме того, конечной общественной целью является достижение примордиальной профилактики, т.е. предотвращение появления факторов риска психических расстройств и суицидальности. Ответственность за это выходит за рамки общественного

здравоохранения и ложится на социальные системы, которые формируют социоэкономические и культурные условия, способствующие психическому здоровью и благополучию населения.

Существуют веские причины для того, чтобы инвестиции в первичную профилактику психических расстройств были наравне с инвестициями во вторичную и третичную профилактику. Социальные детерминанты, которые мы описали выше, влияют на начало, тяжесть и прогноз психических расстройств. Таким образом, любые усилия по предотвращению развития психических расстройств (реализуемые через вторичную и третичную профилактику) будут неэффективны, если не будут созданы условия для первичной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы выделили основные социальные детерминанты, которые порождают и поддерживают межпоколенческое неравенство в риске и сохранении проблем психического здоровья и психических расстройств. Несмотря на то что для некоторых детерминант требуются более убедительные причинно-следственные доказательства, мы продемонстрировали, что различные стратегии первичной профилактики, направленные на устранение социального неравенства, зачастую заложенного с раннего возраста, могут эффективно уменьшить общественное бремя психических расстройств, которые обычно возникают в подростковом возрасте.

Различные формы дискриминации и притеснения, включая структурный расизм, вероятно, усугубляют межпоколенческое социальное неравенство в области психического здоровья. Мы представили семь рекомендаций, согласованных с принципами социальной справедливости, которые руководители системы здравоохранения, практикующие специалисты и клиницисты могут принять для продвижения усилий по воздействию на модифицируемые социальные детерминанты, создающие угрозу для психического здоровья населения.

БЛАГОДАРНОСТИ

J.B. Kirkbride благодарит за финансирование, предоставленное Wellcome Trust Collaborative Award (no. 222499/Z/21/Z); J. Dykxhoorn благодарит UK National Institute for Health and Care Research (NIHR) за финансирование (старший научный сотрудник, NIHR302266); P.V. Jones благодарит за финансирование в рамках гранта на программу прикладных исследований NIHR (№ 0616-20003). J.B. Kirkbride, J. Dykxhoorn, A. Pitman и T. Wright также получают финансирование от NIHR University College London Hospitals Biomedical Research Centre. J.B. Kirkbride и A. Pitman также получают поддержку в рамках гранта на исследования и инновации UK (№ ES/S004440/1). T. Steare получает финансирование как стипендиат Wellcome Trust, а T. Wright – как стипендиат UK Economic and Social Research Council. Высказанные в этой статье мнения являются мнениями авторов и необязательно отражают мнения финансирующих организаций. Авторы выражают благодарность М. Kingsbury, D.L. Blair, Н. Eccles, S. Semchishen, D. Lemaire, I. Obeegadoo и F. Solmi за предоставление справочной информации при подготовке рукописи.

Перевод: Северцев Всеволод Владиславович, г. Москва
Редактура: Бейбалаева Тангюль Загировна, г. Казань

Библиография

1. World Health Organization. Taking action on the social determinants of health. www.who.int/weste-rmpacific/activities.
2. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
4. Global Burden of Disease 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.
5. Powers M, Faden RR. Social justice: the moral foundations of public health and health policy. Oxford: Oxford University Press, 2006.

6. Gandal MJ, Geschwind DH. Polygenicity in psychiatry – like it or not, we have to understand it. *Biol Psychiatry* 2021;89:2-4.
7. Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol* 2017;54:4847-65.
8. Kambeitz-Iankovic L, Koutsouleris N, Upthegrove R. The potential of precision psychiatry: what is in reach? *Br J Psychiatry* 2022;220:175-8.
9. Howes OD, Baxter L. The drug treatment deadlock in psychiatry and the route forward. *World Psychiatry* 2023;22:2-3.
10. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27:58-72.
11. Tricklebank MD, Robbins TW, Simmons C et al. Time to re-engage psychiatric drug discovery by strengthening confidence in preclinical psychopharmacology. *Psychopharmacology* 2021;238:1417-36.
12. United Nations. Sustainable development goals. un.org/sustainabledevelopment.
13. 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.
14. Henderson C, Potts L, Robinson EJ. Mental illness stigma after a decade of Time to Change England: inequalities as targets for further improvement. *Eur J Public Health* 2020;30:497-503.
15. NHS Digital. Mental health services monthly statistics dashboard. digital.nhs.uk.
16. NHS England. NHS mental health dashboard. [england.nhs.uk](https://www.england.nhs.uk)
17. Moitra M, Santomauro D, Collins PY et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: a systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS Med* 2022;19: e1003901.
18. World Health Organization. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization, 2021.
19. 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.
20. Lipson SK, Lattie EG, Eisenberg D. Increased rates of mental health service utilization by U.S. college students: 10-year population-level trends (2007-2017). *Psychiatr Serv* 2019;70:60-3.
21. Keyes KM, Gary D, O'Malley PM et al. Recent increases in depressive symptoms among US adolescents: trends from 1991 to 2018. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:987-96.
22. Twenge JM, Cooper AB, Joiner TE et al. Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005–2017. *J Abnorm Psychol* 2019;128:185-99.
23. Wiens K, Bhattarai A, Pedram P et al. A growing need for youth mental health services in Canada: examining trends in youth mental health from 2011 to 2018. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e115.
24. Castelpietra G, Knudsen AKS, Agardh EE et al. The burden of mental disorders, substance use disorders and self-harm among young people in Europe, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Reg Health Eur* 2022;16:100341.
25. Hazo JB, Costemalle V. Spring 2020 lockdown: an increase in depressive syndromes, especially among 15–24 year olds results from the 1st wave of the EpiCov Survey and comparison with the European Health Surveys (EHIS) of 2014 and 2019. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>.
26. Thorisdottir IE, Asgeirsdottir BB, Sigurvinsdottir R et al. The increase in symptoms of anxiety and depressed mood among Icelandic adolescents: time trend between 2006 and 2016. *Eur J Public Health* 2017;27:856-61.
27. Australian Bureau of Statistics. First insights from the National Study of Mental Health and Wellbeing, 2020–21. Belconnen: Australian Bureau of Statistics, 2021.
28. McGorry PD. About 40 per cent of young Australians have experienced mental illness – and it's high time we do something about it. ABC News, August 4, 2022.
29. Burn-Murdoch J. Smartphones and social media are destroying children's mental health. *Financial Times*, March 10, 2023.
30. Wiens K, Bhattarai A, Pedram P et al. A growing need for youth mental health services in Canada: examining trends in youth mental health from 2011 to 2018. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e115.
31. Gimbrone C, Bates LM, Prins SJ et al. The politics of depression: diverging trends in internalizing symptoms among US adolescents by political beliefs. *SSM Ment Health* 2022;2:100043.

32. Gruzca RA, Krueger RF, Agrawal A et al. Declines in prevalence of adolescent substance use disorders and delinquent behaviors in the USA: a unitary trend? *Psychol Med* 2018;48:1494-503.
33. Ng Fat L, Shelton N, Cable N. Investigating the growing trend of non-drinking among young people; analysis of repeated cross-sectional surveys in England 2005–2015. *BMC Public Health* 2018;18:1090.
34. Sun Y, Wu Y, Fan S et al. Comparison of mental health symptoms before and during the covid-19 pandemic: evidence from a systematic review and metaanalysis of 134 cohorts. *BMJ* 2023;380:e074224.
35. 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.
36. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:141-9.
37. Borrescio-Higa F, Valenzuela P. Gender inequality and mental health during the COVID-19 pandemic. *Int J Public Health* 2021;66:1604220.
38. Niedzwiedz CL, Green MJ, Benzeval M et al. Mental health and health behaviours before and during the initial phase of the COVID-19 lockdown: longitudinal analyses of the UK Household Longitudinal Study. *J Epidemiol Community Health* 2020;75:224-31.
39. Akre ER, Anderson A, Stojanovski K et al. Depression, anxiety, and alcohol use among LGBTQ+ people during the COVID-19 pandemic. *Am J Public Health* 2021;111:1610-9.
40. Mengesha Z, Alloun E, Weber D et al. “Lived the pandemic twice”: a scoping review of the unequal impact of the COVID-19 pandemic on asylum seekers and undocumented migrants. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:6624.
41. Vereeken S, Peckham E, Gilbody S. Can we better understand severe mental illness through the lens of Syndemics? *Front Psychiatry* 2023;13:1092964.
42. Lund C, Breen A, Flisher AJ et al. Poverty and common mental disorders in low and middle income countries: a systematic review. *Soc Sci Med* 2010;71: 517-28.
43. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of re views. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
44. Allen J, Balfour R, Bell R et al. Social determinants of mental health. *Int Rev Psychiatry* 2014;26:392-407.
45. Kivimäki M, Batty GD, Pentti J et al. Association between socioeconomic status and the development of mental and physical health conditions in adulthood: a multi-cohort study. *Lancet Public Health* 2020;5:e140-9.
46. Link BG, Phelan J. Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav* 1995;35:80-94.
47. Fryers T, Melzer D, Jenkins R. Social inequalities and the common mental disorders – A systematic review of the evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:229-37.
48. Esch P, Bocquet V, Pull C et al. The downward spiral of mental disorders and educational attainment: a systematic review on early school leaving. *BMC Psychiatry* 2014;14:237.
49. Thomson RM, Igelström E, Purba AK et al. How do income changes impact on mental health and wellbeing for working-age adults? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2022;7:e515-28.
50. Guan N, Guariglia A, Moore P et al. Financial stress and depression in adults: a systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0264041.
51. Miller KK, Watson R, Eisenberg M. The intersection of family acceptance and religion on the mental health of LGBTQ youth. *Ann LGBTQ Public Popul Health* 2020;1:27-42.
52. Kim TJ, von dem Knesebeck O. Perceived job insecurity, unemployment and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89:561-73.
53. Utzet M, Valero E, Mosquera I et al. Employment precariousness and mental health – Understanding a complex reality: a systematic review. *Int J Occup Med Environ Health* 2020;33:569-98.
54. Pourmotabbed A, Moradi S, Babaei A et al. Food insecurity and mental health: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2020;23: 1778-90.
55. Singh A, Daniel L, Baker E et al. Housing disadvantage and poor mental health: a systematic review. *Am J Prev Med* 2019;57:262-72.
56. Rohde N, Tang KK, Osberg L et al. The effect of economic insecurity on mental health: recent evidence from Australian panel data. *Soc Sci Med* 2016;151: 250-8.
57. Kopasker D, Montagna C, Bender KA. Economic insecurity: a socio-economic determinant of mental health. *SSM Popul Health* 2018;6:184-94.
58. Lund C, Cois A. Simultaneous social causation and social drift: longitudinal analysis of depression and poverty in South Africa. *J Affect Disord* 2018;229: 396-402.
59. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Soc Sci Med* 2013;90:24-31.
60. Russell AE, Ford T, Williams R et al. The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:440-58.
61. Hakulinen C, Webb RT, Pedersen CB et al. Association between parental income during childhood and risk of schizophrenia later in life. *JAMA Psychiatry* 2020;77:17-24.
62. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW et al. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia – a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:87-96.
63. Fitzsimons E, Goodman A, Kelly E et al. Poverty dynamics and parental mental health: determinants of childhood mental health in the UK. *Soc Sci Med* 2017;175:43-51.
64. Ridley MW, Rao G, Schilbach F et al. Poverty, depression, and anxiety: causal evidence and mechanisms. *Science* 2020;370:eaay0214.
65. Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: the story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:213-6.
66. Lorant V, De Gelder R, Kapadia D et al. Socioeconomic inequalities in suicide in Europe: the widening gap. *Br J Psychiatry* 2018;212:356-61.
67. Lorant V, Kapadia D, Perelman J. Socioeconomic disparities in suicide: causation or confounding? *PLoS One* 2021;16:e0243895.
68. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399-410.
69. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:2296-335.
70. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Systemic influences on outcomes in pregnancy and childbirth. In: Backes EP, Scrimshaw SC (eds). *Birth settings in America: outcomes, quality, access, and choice*. Washington: National Academies Press, 2020:113-44.
71. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;117:26-64.
72. Kingsbury M, Weeks M, MacKinnon N et al. Stressful life events during pregnancy and offspring depression: evidence from a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:709-16.e2.
73. Manzari N, Matvienko-Sikar K, Baldoni F et al. Prenatal maternal stress and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:1299-309.
74. Friel C, Leyland AH, Anderson JJ et al. Prenatal vitamins and the risk of offspring autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:2558.
75. van den Broek T, Fleischmann M. Prenatal famine exposure and mental health in later midlife. *Aging Ment Health* 2019;23:166-70.
76. Collet OA, Heude B, Forhan A et al. Prenatal diet and children’s trajectories of anxiety and depression symptoms from 3 to 8 years: the EDEN motherchild cohort. *J Nutr* 2021;151:162-9.
77. Galera C, Heude B, Forhan A et al. Prenatal diet and children’s trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems from 3 to 8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1003-11.
78. McGrath J. Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56:367-71.
79. Arathimos R, Ronaldson A, Howe LJ et al. Vitamin D and the risk of treatment-resistant and atypical depression: a Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry* 2021;11:561.

80. Mulugeta A, Lumsden A, Hyppönen E. Relationship between serum 25(OH) D and depression: causal evidence from a bi-directional Mendelian randomization study. *Nutrients* 2020;13:109.
81. Liu D, Meng X, Tian Q et al. Vitamin D and multiple health outcomes: an umbrella review of observational studies, randomized controlled trials, and Mendelian randomization studies. *Adv Nutr* 2022;13:1044-62.
82. Taylor AE, Burgess S, Ware JJ et al. Investigating causality in the association between 25(OH)D and schizophrenia. *Sci Rep* 2016;6:26496.
83. Najman JM, Plotnikova M, Williams GM et al. Maternal depression and family adversity: linked pathways to offspring depression? *J Psychiatr Res* 2017;88: 97-104.
84. Simanek AM, Meier HCS. Association between prenatal exposure to maternal infection and offspring mood disorders: a review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015;45:325-64.
85. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
86. Boots A, Wiegersma AM, Vali Y et al. Shaping the risk for late-life neurodegenerative disease: a systematic review on prenatal risk factors for Alzheimer's disease-related volumetric brain biomarkers. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;146: 105019.
87. Liu Y, Heron J, Hickman M et al. Prenatal stress and offspring depression in adulthood: the mediating role of childhood trauma. *J Affect Disord* 2022; 297:45-52.
88. Lipner E, Murphy SK, Ellman LM. Prenatal maternal stress and the cascade of risk to schizophrenia spectrum disorders in offspring. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:99.
89. McLaughlin KA. Future directions in childhood adversity and youth psychopathology. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016;45:361-82.
90. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. 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.
91. Lacey RE, Minnis H. Practitioner review: Twenty years of research with adverse childhood experience scores – Advantages, disadvantages and applications to practice. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:116-30.
92. McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ et al. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1151-60.
93. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Borges G et al. Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *Br J Psychiatry* 2010;197:20-7.
94. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
95. Dunn VJ, Abbott RA, Croudace TJ et al. Profiles of family-focused adverse experiences through childhood and early adolescence: the ROOTS project a community investigation of adolescent mental health. *BMC Psychiatry* 2011; 11:109.
96. Centres for Disease Control and Prevention. Preventing adverse childhood experiences (ACEs): leveraging the best available evidence. Atlanta: National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, 2019.
97. Liming KW. Examining the differing effects of economic hardship and poor maternal wellbeing on cumulative exposure to adverse childhood experiences. *J Child Adolesc Trauma* 2019;12:307-21.
98. Stith SM, Liu T, Davies LC et al. Risk factors in child maltreatment: a meta-analytic review of the literature. *Aggress Violent Behav* 2009;14:13-29.
99. Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA. Polyvictimization and trauma in a national longitudinal cohort. *Dev Psychopathol* 2007;19:149-66.
100. Madigan S, Deneault A-A, 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;22:463-71.
101. Radford A, Toombs E, Zugic K et al. Examining adverse childhood experiences (ACEs) within Indigenous populations: a systematic review. *J Child Adolesc Trauma* 2022;15:401-21.
102. Scott KM, McLaughlin KA, Smith DAR et al. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *Br J Psychiatry* 2012;200:469-75.
103. 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.
104. Reuben A, Moffitt TE, Caspi A et al. Lest we forget: comparing retrospective and prospective assessments of adverse childhood experiences in the prediction of adult health. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1103-12.
105. Shanahan L, Copeland WE, Costello EJ et al. Child-, adolescent and young adult-onset depressions: differential risk factors in development? *Psychol Med* 2011;41:2265-74.
106. Baldwin JR, Reuben A, Newbury JB et al. Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:584-93.
107. Baldwin JR, Caspi A, Meehan AJ et al. Population vs individual prediction of poor health from results of adverse childhood experiences screening. *JAMA Pediatr* 2021;175:385-93.
108. Gondok D, Howe LD, Gilbert R et al. Association of interparental violence and maternal depression with depression among adolescents at the population and individual level. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231175.
109. Ødegaard Ø. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1932;7 (Suppl. 4):1-206.
110. Selten JP, Van Der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a metaanalysis of incidence studies. *Psychol Med* 2020;50:303-13.
111. Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G et al. Risk of schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorders by migrant status, region of origin, and age-atmigration: a national cohort study of 1.8 million people. *Psychol Med* 2018;49: 2354-63.
112. Hollander AC, Dal H, Lewis G et al. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016;352:i1030.
113. Brandt L, Henssler J, Müller M et al. Risk of psychosis among refugees: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1133-40.
114. Blackmore R, Boyle JA, Fazel M et al. The prevalence of mental illness in refugees and asylum seekers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003337.
115. Harris S, Dykxhoorn J, Hollander AC et al. Substance use disorders in refugee and migrant groups in Sweden: a nationwide cohort study of 1.2 million people. *PLoS Med* 2019;16:e1002944.
116. Hollander AC, Pitman A, Sjöqvist H et al. Suicide risk among refugees compared with non-refugee migrants and the Swedish-born majority population. *Br J Psychiatry* 2020;217:686-92.
117. Salas-Wright CP, Vaughn MG, Clark TT et al. Substance use disorders among first and second-generation immigrant adults in the United States: evidence of an immigrant paradox? *J Stud Alcohol Drugs* 2014;75:958-67.
118. Henkelmann JR, de Best S, Deckers C et al. Anxiety, depression and posttraumatic stress disorder in refugees resettling in high-income countries: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open* 2020;6:e68.
119. Anderson KK, Edwards J. Age at migration and the risk of psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:410-20.
120. Morgan C, Hutchinson G. The social determinants of psychosis in migrant and ethnic minority populations: a public health tragedy. *Psychol Med* 2010;40: 705-9.
121. Close C, Kouvonen A, Bosqui T et al. The mental health and wellbeing of first generation migrants: a systematic-narrative review of reviews. *Global Health* 2016;12:47.
122. Steel JL, Dunlavy AC, Harding CE et al. The psychological consequences of pre-emigration trauma and post-migration stress in refugees and immigrants from Africa. *J Immigr Minor Health* 2017;19:523-32.
123. Tinghög P, Malm A, Arwidson C et al. Prevalence of mental ill health, traumas and postmigration stress among refugees from Syria resettled in Sweden after 2011: a population-based survey. *BMJ Open* 2017;7:e018899.
124. Hvidtfeldt C, Petersen JH, Norredam M. Waiting for family reunification and the risk of mental disorders among refugee fathers: a 24-year longitudinal cohort study from Denmark. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:106172.
125. Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G et al. Family networks during migration and risk of non-affective psychosis: a population-based cohort study. *Schizophr Res* 2019;208:268-75.

126. Marie N, Ana GL, Niels K et al. Risk of mental disorders in family reunification migrants and native Danes: a register-based historically prospective cohort study. *Int J Public Health* 2010;55:413-9.
127. de Silva U, Glover N, Katona C. Prevalence of complex post-traumatic stress disorder in refugees and asylum seekers: systematic review. *BJPsych Open* 2021;7:e194.
128. Oduola S, Dykxhoorn J. Triple trauma, double uncertainty, and a singular imperative to address the mental health crises within asylum-seekers and refugees system: a commentary on Hvidtfeldt et al. (2021). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:2157-9.
129. Torres L, Driscoll MW, Voell M. Discrimination, acculturation, acculturative stress, and Latino psychological distress: a moderated mediational model. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2012;18:17-25.
130. Cicognani E, Sonn CC, Albanesi C et al. Acculturation, social exclusion and resistance: experiences of young Moroccans in Italy. *Int J Intercult Relat* 2018; 66:108-18.
131. Foverskov E, White JS, Norredam M et al. Neighbourhood socioeconomic disadvantage and psychiatric disorders among refugees: a population-based, quasi-experimental study in Denmark. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:711-21.
132. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration. *JAMA Psychiatry* 2013;70:427-35.
133. Salas-Wright CP, Kagotho N, Vaughn MG. Mood, anxiety, and personality disorders among first and second-generation immigrants to the United States. *Psychiatry Res* 2014;220:1028-36.
134. Kirkbride J, Jones PB. The mental ill-health of people who migrate, and their descendants: risk factors, associated disability and wider consequences. London: Government Office for Science, 2010.
135. Oxman-Martinez J, Rummens AJ, Moreau J et al. Perceived ethnic discrimination and social exclusion: newcomer immigrant children in Canada. *Am J Orthopsychiatry* 2012;82:376-88.
136. Neumann R, Moy P. You're (not) welcome: the impact of symbolic boundaries, intergroup contact, and experiences with discrimination on immigration attitudes. *Am Behav Sci* 2018;62:458-77.
137. Pascoe EA, Richman LS. Perceived discrimination and health: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 2009;135:531-54.
138. Viruell-Fuentes EA, Miranda PY, Abdulrahim S. More than culture: structural racism, intersectionality theory, and immigrant health. *Soc Sci Med* 2012;75: 2099-106.
139. Jannesari S, Hatch S, Prina M et al. Post-migration social-environmental factors associated with mental health problems among asylum seekers: a systematic review. *J Immigr Minor Health* 2020;22:1055-64.
140. Cattacin S, Naegeli P. Vulnerable migrants: coping strategies and multiple paths to social exclusion. In: Ranci C, Brandsen T, Sabatinelli S (eds). *Social vulnerability in European cities*. London: Palgrave Macmillan, 2014:244-70.
141. Heizmann B, Böhnke P. Migrant poverty and social capital: the impact of intra and interethnic contacts. *Res Soc Stratif Mobil* 2016;46:73-85.
142. Marmot M. The health gap: the challenge of an unequal world. *Lancet* 2015; 386: 2442-4.
143. Marmot MG. Status syndrome: a challenge to medicine. *JAMA* 2006;295: 1304-7.
144. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Tarricone I et al. Social disadvantage, linguistic distance, tethnic minority status and first-episode psychosis: results from the EU-GEI case-control study. *Psychol Med* 2021;51:1536-48.
145. Lee ES. A theory of migration. *Demography* 1966;3:47-57.
146. de Haas H. A theory of migration: the aspirations-capabilities framework. *Comp Migr Stud* 2021;9:1-35.
147. Allinson CH, Berle D. Association between unmet post-arrival expectations and psychological symptoms in recently arrived refugees. *Transcult Psychiatry* 2023;60:39-51.
148. Björkenstam E, Helgesson M, Norredam M et al. Differences in psychiatric care utilization between refugees, non-refugee migrants and Swedish-born youth. *Psychol Med* 2022;52:1365-75.
149. Due C, Green E, Ziersch A. Psychological trauma and access to primary healthcare for people from refugee and asylum-seeker backgrounds: a mixed methods systematic review. *Int J Ment Health Syst* 2020;14:71.
150. Lindert J, Schouler-Ocak M, Heinz A et al. Mental health, health care utilisation of migrants in Europe. *Eur Psychiatry* 2008;23:s114-20.
151. Kessler RC, Mickelson KD, Williams DR. The prevalence, distribution, and mental health correlates of perceived discrimination in the United States. *J Health Soc Behav* 1999;40:208.
152. Barr PB, Bigdeli TB, Meyers JL. Prevalence, comorbidity, and sociodemographic correlates of psychiatric disorders reported in the All of Us research program. *JAMA Psychiatry* 2022;79:622-8.
153. Breslau J, Aguilar-Gaxiola S, Kendler KS et al. Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychol Med* 2006;36:57-68.
154. McGuire TG, Miranda J. New evidence regarding racial and ethnic disparities in mental health: policy implications. *Health Aff* 2008;27:393-403.
155. Halvorsrud K, Nazroo J, Otis M et al. Ethnic inequalities and pathways to care in psychosis in England: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2018;16:223.
156. Barnett P, Mackay E, Matthews H et al. Ethnic variations in compulsory detention under the Mental Health Act: a systematic review and meta-analysis of international data. *Lancet Psychiatry* 2019;6:305-17.
157. Williams DR, González HM, Neighbors H et al. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean Blacks, and Non-Hispanic Whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:305-15.
158. Bailey ZD, Krieger N, Agénor M et al. Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions. *Lancet* 2017;389:1453-63.
159. Guess TJ. The social construction of whiteness: racism by intent, racism by consequence. *Crit Sociol* 2006;32:649-73.
160. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. Racism and health: evidence and needed research. *Annu Rev Public Health* 2019;40:105-25.
161. Williams DR, Mohammed SA. Racism and health I: pathways and scientific evidence. *Am Behav Sci* 2013;57: 1152-73.
162. Pierce C. Offensive mechanisms. In: Barbour FB (ed). *The Black seventies*. Boston: Porter Sargent, 1970:265-82.
163. Paradies Y, Ben J, Denson N et al. Racism as a determinant of health: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138511.
164. Lewis TT, Cogburn CD, Williams DR. Self-reported experiences of discrimination and health: scientific advances, ongoing controversies, and emerging issues. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:407-40.
165. Gee GC, Spencer M, Chen J et al. The association between self-reported racial discrimination and 12-month DSM-IV mental disorders among Asian Americans nationwide. *Soc Sci Med* 2007;64:1984-96.
166. Misra S, Gelaye B, Williams DR et al. Perceived major experiences of discrimination, ethnic group, and risk of psychosis in a six-country case-control study. *Psychol Med* 2022;52:3668-76.
167. Stowkowy J, Liu L, Cadenhead KS et al. Early traumatic experiences, perceived discrimination and conversion to psychosis in those at clinical high risk for psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:497-503.
168. Colen CG, Ramey DM, Cooksey EC et al. Racial disparities in health among nonpoor African Americans and Hispanics: the role of acute and chronic discrimination. *Soc Sci Med* 2018;199:167-80.
169. Dumornay NM, Lebois LAM, Ressler KJ et al. Racial disparities in adversity during childhood and the false appearance of race-related differences in brain structure. *Am J Psychiatry* 2023;180:127-38.
170. Karcher NR, Klaunig MJ, Elsayed NM et al. Understanding associations between race/ethnicity, experiences of discrimination, and psychotic-like experiences in middle childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2022;61: 1262-72.
171. Berger M, Sarnyai Z. "More than skin deep": stress neurobiology and mental health consequences of racial discrimination. *Stress* 2015;18:1-10.
172. Newton DE. *Gay and lesbian rights: a reference handbook*, 2nd ed. Santa Barbara: ABC-CLIO, 2009.
173. Jerome C, Ting SH, Podin Y et al. Public receptivity towards LGBT in recent times Malaysia: LGBT perspectives. *Int J Acad Res Bus Soc Sci* 2021;11:371-83.
174. Pepin-Neff C, Cohen A. President Trump's transgender moral panic. *Policy Stud* 2021;42:646-61.
175. Sihombing KDS. Transfeminism as a social movement: the struggle to fight for trans women's rights in Indonesia post 2016 LGBT moral panic. M.A. Thesis, Utrecht University, 2020.
176. Rodríguez DG, Murtagh B. Situating anti-LGBT moral panics in Indonesia. *Indones Malay World* 2022;50:1-9.

177. Hatzenbuehler ML, Keyes KM, Hasin DS. State-level policies and psychiatric morbidity in lesbian, gay, and bisexual populations. *Am J Public Health* 2009; 99:2275-81.
178. Hatzenbuehler ML, Pachankis JE. Stigma and minority stress as social determinants of health among lesbian, gay, bisexual, and transgender youth. *Pe diatr Clin North Am* 2016;63:985-97.
179. Wright T, Nicholls EJ, Rodger AJ et al. Accessing and utilising gender-affirming healthcare in England and Wales: trans and non-binary people's accounts of navigating gender identity clinics. *BMC Health Serv Res* 2021;21: 609.
180. Marshall A, Cahill S. Barriers and opportunities for the mental health of LGBT older adults and older people living with HIV: a systematic literature review. *Aging Ment Health* 2022;26:1845-54.
181. Langlois AJ. Making LGBT rights into human rights. In: Bosia MJ, McEvoy SM, Rahman M (eds). *The Oxford handbook of global LGBT and sexual diversity politics*. Oxford: Oxford University Press, 2020:74-88.
182. Pega F, Veale JF. The case for the World Health Organization's commission on social determinants of health to address gender identity. *Am J Public Health* 2015;105:e58-62.
183. Grant JM, Motter LA, Tanis J et al. *Injustice at every turn: a report of the National Transgender Discrimination Survey*. Washington: National Center for Transgender Equality and National Gay and Lesbian Task Force, 2011.
184. Brooks VR. *Minority stress and lesbian women*. Lexington: Lexington Books, 1981.
185. Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence. *Psychol Bull* 2003;129:674-97.
186. Meyer IH. Minority stress and mental health in gay men. *J Health Soc Behav* 1995;36:38-56.
187. Medina-Martínez J, Saus-Ortega C, Sánchez-Lorente MM et al. Health inequities in LGBT people and nursing interventions to reduce them: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:11801.
188. Hendricks ML, Testa RJ. A conceptual framework for clinical work with transgender and gender nonconforming clients: an adaptation of the Minority Stress Model. *Prof Psychol Res Pr* 2012;43:460-7.
189. Lee JH, Gamarel KE, Bryant KJ et al. Discrimination, mental health, and substance use disorders among sexual minority populations. *LGBT Health* 2016; 3:258-65.
190. Fredriksen-Goldsen KI, Kim HJ, Bryan AEB et al. The cascading effects of marginalization and pathways of resilience in attaining good health among LGBT older adults. *Gerontologist* 2017;57:S72-83.
191. Lea T, de Wit J, Reynolds R. Minority stress in lesbian, gay, and bisexual young adults in Australia: associations with psychological distress, suicidality, and substance use. *Arch Sex Behav* 2014;43:1571-8.
192. Russell ST, Fish JN. Mental health in lesbian, gay, bisexual, and transgender (LGBT) youth. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:465-87.
193. Scandurra C, Amodio AL, Valerio P et al. Minority stress, resilience, and mental health: a study of Italian transgender people. *J Soc Issues* 2017;73:563-85.
194. D'Augelli AR. Lesbian and bisexual female youths aged 14 to 21: developmental challenges and victimization experiences. *J Lesbian Stud* 2003;7:9-29.
195. McDermott E, Hughes E, Rawlings V. The social determinants of lesbian, gay, bisexual and transgender youth suicidality in England: a mixed methods study. *J Public Health* 2018;40:e244-51.
196. Baams L, Grossman AH, Russell ST. Minority stress and mechanisms of risk for depression and suicidal ideation among lesbian, gay, and bisexual youth. *Dev Psychol* 2015;51:688-96.
197. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:785-95.
198. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
199. Althman D, Fogarty A. Global differences in geography, religion and other societal factors are associated with sex differences in mortality from suicide: an ecological study of 182 countries. *J Affect Disord* 2020;260:67-72.
200. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:486-92.
201. Campbell OLK, Bann D, Patalay P. The gender gap in adolescent mental health: a cross-national investigation of 566,829 adolescents across 73 countries. *SSM Popul Health* 2021;13:100742.
202. Bentivegna F, Patalay P. The impact of sexual violence in mid-adolescence on mental health: a UK population-based longitudinal study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:874-83.
203. García-Moreno C, Zimmerman C, Morris-Gehring A et al. Addressing violence against women: a call to action. *Lancet* 2015;385:1685-95.
204. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G et al. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1402-13.
205. Zeidan J, Fombonne E, Scora J et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res* 2022;15:778-90.
206. Strother E, Lemberg R, Stanford SC et al. Eating disorders in men: underdiagnosed, undertreated, and misunderstood. *Eat Disord* 2012;20:346-55.
207. Hull L, Petrides KV, Mandy W. The female autism phenotype and camouflaging: a narrative review. *Rev J Autism Dev Disord* 2020;7:306-17.
208. Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL et al. Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:329-40.e3.
209. The World Bank. *Women, business and the law 2023*. Washington: The World Bank, 2023.
210. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull* 2017;143:783-822.
211. Graham C, Pettinato S. Frustrated achievers: winners, losers and subjective well-being in new market economies. *J Develop Stud* 2002;38:100-40.
212. Garcia R, Tomlinson J. Rethinking the domestic division of labour: exploring change and continuity in the context of redundancy. *Sociology* 2021;55:300-18.
213. McAllister A, Fritzell S, Almroth M et al. How do macro-level structural determinants affect inequalities in mental health? – A systematic review of the literature. *Int J Equity Health* 2018;17:180.
214. Mann F, Wang J, Pearce E et al. Loneliness and the onset of new mental health problems in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022; 57:2161-78.
215. Leigh-Hunt N, Baguley D, Bash K et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157-71.
216. Wang J, Lloyd-Evans B, Giacco D et al. Social isolation in mental health: a conceptual and methodological review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:1451-61.
217. De Jong Gierveld J. A review of loneliness: concept and definitions, determinants and consequences. *Rev Clin Gerontol* 1998;8:73-80.
218. Cacioppo JT, Cacioppo S, Boomsma DI. Evolutionary mechanisms for loneliness. *Cogn Emot* 2014;28:3-21.
219. Motta V. Key concept: loneliness. *Philos Psychiatr Psychol* 2021;28:71-81.
220. Surkalim DL, Luo M, Eres R et al. The prevalence of loneliness across 113 countries: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e067068.
221. Teo R, Cheng W, Cheng L et al. Global prevalence of social isolation among community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;107:104904.
222. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ et al. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychol Aging* 2006;21:140-51.
223. Santini ZI, Jose PE, York Cornwell E et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health* 2020;5:e6270.
224. Nuyen J, Tuithof M, de Graaf R et al. The bidirectional relationship between loneliness and common mental disorders in adults: findings from a longitudinal population-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020; 55: 1297-310.
225. Lee SL, Pearce E, Ajnakina O et al. The association between loneliness and depressive symptoms among adults aged 50 years and older: a 12-year population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:48-57.

226. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B et al. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2018;18:1-16.
227. Lim MH, Rodebaugh TL, Zyphur MJ et al. Loneliness over time: the crucial role of social anxiety. *J Abnorm Psychol* 2016;125:620-30.
228. McClelland H, Evans JJ, Nowland R et al. Loneliness as a predictor of suicidal ideation and behaviour: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* 2020;274:880-96.
229. Shaw RJ, Cullen B, Graham N et al. Living alone, loneliness and lack of emotional support as predictors of suicide and self-harm: a nine-year follow up of the UK Biobank cohort. *J Affect Disord* 2021;279:316-23.
230. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N et al. Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1218-39.e3.
231. UK Department for Culture, Media, and Sport. A connected society: a strategy for tackling loneliness. London: Department for Culture, Media, and Sport, 2018.
232. Tan M, Barkus E, Favelle S. The cross-lagged relationship between loneliness, social support, and psychotic-like experiences in young adults. *Cogn Neuropsychiatry* 2021;26:379-93.
233. Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF et al. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and metaanalysis. *J Alzheimer's Dis* 2018;66:1619-33.
234. UK Department for Culture, Media, and Sport. Tackling loneliness evidence review. London: Department for Culture, Media, and Sport, 2022.
235. Faris R, Dunham H. Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses. Chicago/London: University of Chicago Press, 1939.
236. Giggs J. The distribution of schizophrenics in Nottingham. *Trans Inst Br Geogr* 1973;59:55-76.
237. Hare EH. Mental illness and social conditions in Bristol. *J Ment Sci* 1956; 102: 349-57.
238. O'Donoghue B, Roche E, Lane A. Neighbourhood level social deprivation and the risk of psychotic disorders: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:941-50.
239. Lewis G, David A, Andréasson S et al. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992;340:137-40.
240. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;340:603-8.
241. Lewis G, Dykxhoorn J, Karlsson H et al. Assessment of the role of IQ in associations between population density and deprivation and nonaffective psychosis. *JAMA Psychiatry* 2020;77:729-36.
242. Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophr Bull* 2006;33:1373-8.
243. Sariaslan A, Larsson H, D'Onofrio B et al. Does population density and neighborhood deprivation predict schizophrenia? A nationwide Swedish familybased study of 2.4 million individuals. *Schizophr Bull* 2015;41:494-502.
244. Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Whitfield JB et al. Association between population density and genetic risk for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:901-10.
245. Newbury JB, Arseneault L, Caspi A et al. Association between genetic and socioenvironmental risk for schizophrenia during upbringing in a UK longitudinal cohort. *Psychol Med* 2022;52:1527-37.
246. Paksarian D, Trabjerg BB, Merikangas KR et al. The role of genetic liability in the association of urbanicity at birth and during upbringing with schizophrenia in Denmark. *Psychol Med* 2018;48:305-14.
247. Solmi F, Lewis G, Zammit S et al. Neighborhood characteristics at birth and positive and negative psychotic symptoms in adolescence: findings from the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Bull* 2020;46:581-91.
248. Richardson R, Westley T, Gariépy G et al. Neighborhood socioeconomic conditions and depression: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1641-56.
249. Solmi F, Dykxhoorn J, Kirkbride JB. Urban-rural differences in major mental health conditions. In: Okkels N, Kristiansen CB, Munk-Jorgensen P (eds). *Mental health and illness in the city*, Vol. 6. London: Springer-Nature, 2016:1-106.
250. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
251. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar Disord* 2006;8:242-7.
252. De Graaf R, Bijl RV, Ravelli A et al. Predictors of first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:30313.
253. de Graaf R, ten Have M, Tuijthof M et al. First-incidence of DSM-IV mood, anxiety and substance use disorders and its determinants: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *J Affect Disord* 2013; 149:100-7.
254. Baranyi G, Di Marco MH, Russ TC et al. The impact of neighbourhood crime on mental health: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2021; 282:114106.
255. Pickett KE, Wilkinson RG. Inequality: an underacknowledged source of mental illness and distress. *Br J Psychiatry* 2010;197:426-8.
256. Tibber MS, Walji F, Kirkbride JB et al. The association between income inequality and adult mental health at the subnational level – a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:1-24.
257. Rotenberg M, Anderson KK, McKenzie K. Social capital and psychosis: a scoping review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:659-71.
258. Ehsan A, Klaas HS, Bastianen A et al. Social capital and health: a systematic review of systematic reviews. *SSM Popul Health* 2019;8:100425.
259. Kunst AE, van Hooijdonk C, Droomers M et al. Community social capital and suicide mortality in the Netherlands: a cross-sectional registry-based study. *BMC Public Health* 2013;13:969.
260. Okamoto M, Kawakami N, Kido Y et al. Social capital and suicide: an ecological study in Tokyo, Japan. *Environ Health Prev Med* 2013;18:306-12.
261. Smith ND, Kawachi I. State-level social capital and suicide mortality in the 50 U.S. states. *Soc Sci Med* 2014;120:269-77.
262. Dev S, Kim D. State and county-level social capital as predictors of county-level suicide rates in the United States: a lagged multilevel study. *Public Health Rep* 2021;136:538-42.
263. Kelly BD, Davoren M, Mhaoláin ÁN et al. Social capital and suicide in 11 European countries: an ecological analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009; 44:971-7.
264. Han S. The dynamic relationship between social capital and suicide rates. *Crisis* 2023;44:240-6.
265. O'Donoghue B, Lyne JP, Renwick L et al. Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychol Med* 2016;46:1367-78.
266. Binbay T, Drukker M, Alptekin K et al. Evidence that the wider social environment moderates the association between familial liability and psychosis spectrum outcome. *Psychol Med* 2012;42:2499-510.
267. Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GBB et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med* 2008;38:1083-94.
268. Chase A, Dykxhoorn J, Hollander AC et al. Longitudinal association between neighbourhood-level social capital and incidence of major psychiatric disorders: a cohort study of 1.4m people in Stockholm County, Sweden. *PsyArXiv* 2022; doi: 10.31234/osf.io/269rx .
269. Gallagher HC, Block K, Gibbs L et al. The effect of group involvement on postdisaster mental health: a longitudinal multilevel analysis. *Soc Sci Med* 2019; 220: 167-75.
270. Baker SJ, Jackson M, Jongsma H et al. The ethnic density effect in psychosis: a systematic review and multilevel meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2021;219:63243.
271. Dykxhoorn J, Lewis G, Hollander AC et al. Association of neighbourhood migrant density and risk of non-affective psychosis: a national, longitudinal cohort study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:327-36.
272. Bécares L, Nazroo J, Stafford M. The buffering effects of ethnic density on experienced racism and health. *Health Place* 2009;15:700-8.
273. Ku BS, Compton MT, Walker EF et al. Social fragmentation and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2021;83:21r13941.
274. Zammit S, Lewis G, Rasbash J et al. Individuals, schools, and neighbourhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:914-22.
275. Bécares L, Dewey ME, Das-Munshi J. Ethnic density effects for adult mental health: systematic review and meta-analysis of international studies. *Psychol Med* 2018;48:2054-72.

276. Anglin DM, Lui F, Schneider M et al. Changes in perceived neighborhood ethnic density among racial and ethnic minorities over time and psychoticlike experiences. *Schizophr Res* 2020;216:330-8.
277. Zammit S, Gunnell D, Lewis G et al. Individual and area-level influence on suicide risk: a multilevel longitudinal study of Swedish schoolchildren. *Psychol Med* 2014;44:267-77.
278. Evans J, Middleton N, Gunnell D. Social fragmentation, severe mental illness and suicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:165-70.
279. Termorshuizen F, Braam AW, van Ameijden EJC. Neighborhood ethnic density and suicide risk among different migrant groups in the four big cities in the Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:951-62.
280. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ et al. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *Lancet Psychiatry* 2015;2:524-31.
281. Kingsbury M, Clayborne Z, Colman I et al. The protective effect of neighbourhood social cohesion on adolescent mental health following stressful life events. *Psychol Med* 2020;50:1292-9.
282. Hirota T, Paksarian D, He JP et al. Associations of social capital with mental disorder prevalence, severity, and comorbidity among U.S. adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2022;51:970-81.
283. Bécares L, Nazroo J, Jackson J. Ethnic density and depressive symptoms among African Americans: threshold and differential effects across social and demographic subgroups. *Am J Public Health* 2014;104:2334-41.
284. Halpern D, Nazroo J. The ethnic density effect: results from a national community survey of England and Wales. *Int J Soc Psychiatry* 2000;46:34-46.
285. Shankley W, Laurence J. Community ethnic density, ethnic segregation, and ethnic minorities' common mental disorders in the UK. *Health Place* 2022;73: 102723.
286. Anglin DM, Galea S, Bachman P. Going upstream to advance psychosis prevention and improve public health. *JAMA Psychiatry* 2020;77:665-6.
287. Hajat A, Hsia C, O'Neill MS. Socioeconomic disparities and air pollution exposure: a global review. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:440-50.
288. Clark C, Myron R, Stansfeld S et al. A systematic review of the evidence on the effect of the built and physical environment on mental health. *J Public Ment Health* 2007;6:14-27.
289. Moore THM, Kesten JM, López-López JA et al. The effects of changes to the built environment on the mental health and well-being of adults: systematic review. *Health Place* 2018;53:237-57.
290. Rumbold AR, Giles LC, Whitrow MJ et al. The effects of house moves during early childhood on child mental health at age 9 years. *BMC Public Health* 2012; 12:583.
291. Price C, Dalman C, Zammit S et al. Association of residential mobility over the life course with nonaffective psychosis in 1.4 million young people in Sweden. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1128-36.
292. Francesconi M, Flouri E, Kirkbride JB. The role of the built environment in the trajectories of cognitive ability and mental health across early and middle childhood: results from a street audit tool in a general-population birth cohort. *J Environ Psychol* 2022;82:101847.
293. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB et al. Air pollution (particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;127:126002.
294. Borroni E, Pesatori AC, Bollati V et al. Air pollution exposure and depression: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2022;292:118245.
295. Lin H, Guo Y, Kowal P et al. Exposure to air pollution and tobacco smoking and their combined effects on depression in six low and middle-income countries. *Br J Psychiatry* 2017;211:157-62.
296. Isaevska E, Moccia C, Asta F et al. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: a systematic review. *Environ Res* 2021;193:110504.
297. Zundel CG, Ryan P, Brokamp C et al. Air pollution, depressive and anxiety disorders, and brain effects: a systematic review. *Neurotoxicology* 2022;93:272300.
298. Dutheil F, Comptour A, Morlon R et al. Autism spectrum disorder and air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2021;278: 116856.
299. Newbury JB, Arseneault L, Beevers S et al. Association of air pollution exposure with psychotic experiences during adolescence. *JAMA Psychiatry* 2019;76:614-23.
300. Antonsen S, Mok PLH, Webb RT et al. Exposure to air pollution during childhood and risk of developing schizophrenia: a national cohort study. *Lancet Planet Health* 2020;4:e64-73.
301. Geneshka M, Coventry P, Cruz J et al. Relationship between green and blue spaces with mental and physical health: a systematic review of longitudinal observational studies. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:9010.
302. Vanaken GJ, Danckaerts M. Impact of green space exposure on children's and adolescents' mental health: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2668.
303. Zhang Y, Mavoa S, Zhao J et al. The association between green space and adolescents' mental well-being: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6640.
304. McCormick R. Does access to green space impact the mental well-being of children: a systematic review. *J Pediatr Nurs* 2017;37:3-7.
305. World Health Organization. Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options: summary report. Geneva: World Health Organization, 2004.
306. Institute of Medicine (US) Committee on Prevention of Mental Disorders. Reducing risks for mental disorders. Washington: National Academies Press, 1994.
307. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
308. Beddington J, Cooper CL, Field J et al. The mental wealth of nations. *Nature* 2008;455:1057-60.
309. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-32.
310. Soneson E, Perez J, Jones PB. Principles of risk, screening, and prevention in psychiatry. In: Thompson AD, Broome MR (eds). Risk factors for psychosis: paradigms, mechanisms, and prevention. Cambridge: Academic Press, 2020:11-43.
311. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
312. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:20021.
313. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285-8S.
314. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993.
315. Polek E, Neufeld SAS, Wilkinson P et al. How do the prevalence and relative risk of non-suicidal self-injury and suicidal thoughts vary across the population distribution of common mental distress (the p factor)? Observational analyses replicated in two independent UK cohorts of young people. *BMJ Open* 2020;10:e032494.
316. Whittington JE, Huppert FA. Changes in the prevalence of psychiatric disorder in a community are related to changes in the mean level of psychiatric symptoms. *Psychol Med* 1996;26:1253-60.
317. Anderson J, Huppert F, Rose G. Normality, deviance and minor psychiatric morbidity in the community. *Psychol Med* 1993;23:475-85.
318. Lewis G, Hawton K, Jones P. Strategies for preventing suicide. *Br J Psychiatry* 1997;171:51-4.
319. Lo Moro G, Soneson E, Jones PB et al. Establishing a theory-based multilevel approach for primary prevention of mental disorders in young people. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1-13.
320. Hofman A, Vandenbroucke JP. Geoffrey Rose's big idea. *BMJ* 1992;305:1519-20.
321. Fazel M, Hoagwood K, Stephan S et al. Mental health interventions in schools in high-income countries. *Lancet Psychiatry* 2014;1:377-87.
322. Fazel M, Patel V, Thomas S et al. Mental health interventions in schools in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry* 2014;1:388-98.
323. Insel TR, Scolnick EM. Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research. *Mol Psychiatry* 2006;11:11-7.
324. Collins P, Patel V, Joestl S. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27-39.
325. World Health Organization. Guidelines on mental health promotive and preventive interventions for adolescents: helping adolescents thrive. Geneva: World Health Organization, 2020.

326. 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.
327. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
328. Barlow J, Smailagic N, Huband N et al. Group-based parent training programmes for improving parental psychosocial health. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD002020.
329. Barlow J, Bergman H, Kornør H et al. Group-based parent training programmes for improving emotional and behavioural adjustment in young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD003680.
330. Haggerty KP, McGlynn-Wright A, Klima T. Promising parenting programmes for reducing adolescent problem behaviours. *J Child Serv* 2013;8:229-43.
331. Gardner F, Leijten P, Melendez-Torres GJ et al. The earlier the better? Individual participant data and traditional meta-analysis of age effects of parenting interventions. *Child Dev* 2019;90:7-19.
332. Yap MBH, Morgan AJ, Cairns K et al. Parents in prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials of parenting interventions to prevent internalizing problems in children from birth to age 18. *Clin Psychol Rev* 2016;50:138-58.
333. Tomfohr-Madsen LM, Giesbrecht GF, Madsen JW et al. Improved child mental health following brief relationship enhancement and co-parenting interventions during the transition to parenthood. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:766.
334. Devlin AM, Wight D, Fenton C. Are parenting practices associated with the same child outcomes in sub-Saharan African countries as in high-income countries? A review and synthesis. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000912.
335. Wilson P, Rush R, Hussey S et al. How evidence-based is an “evidence-based parenting program”? A PRISMA systematic review and meta-analysis of Triple P. *BMC Med* 2012;10:130.
336. Chu JTW, Bullen P, Farruggia SP et al. Parent and adolescent effects of a universal group program for the parenting of adolescents. *Prev Sci* 2015;16:609-20.
337. Ma KKY, Anderson JK, Burn A. Review: School-based interventions to improve mental health literacy and reduce mental health stigma – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health* 2023;28:230-40.
338. Hayes D, Mansfield R, Mason C et al. The impact of universal, school based, interventions on help seeking in children and young people: a systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2023; doi: 10.1007/s00787-022-02135-y.
339. Weare K, Nind M. Mental health promotion and problem prevention in schools: what does the evidence say? *Health Promot Int* 2011;26:i29-69.
340. Smith S, Barajas K, Ellis B et al. A meta-analytic review of randomized controlled trials of the Good Behavior Game. *Behav Modif* 2021;45:641-66.
341. Torok M, Rasmussen V, Wong Q et al. Examining the impact of the Good Behaviour Game on emotional and behavioural problems in primary school children: a case for integrating well-being strategies into education. *Aust J Educ* 2019;63:292-306.
342. Wilcox HC, Kellam SG, Brown CH et al. The impact of two universal randomized first and second-grade classroom interventions on young adult suicide ideation and attempts. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:S60-73.
343. Werner-Seidler A, Spanos S, Calear AL et al. School-based depression and anxiety prevention programs: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2021;89:102079.
344. Werner-Seidler A, Perry Y, Calear AL et al. School-based depression and anxiety prevention programs for young people: a systematic review and metaanalysis. *Clin Psychol Rev* 2017;51:30-47.
345. Stockings EA, Degenhardt L, Dobbins T et al. Preventing depression and anxiety in young people: a review of the joint efficacy of universal, selective and indicated prevention. *Psychol Med* 2016;46:11-26.
346. Dunning D, Tudor K, Radley L et al. Do mindfulness-based programmes improve the cognitive skills, behaviour and mental health of children and adolescents? An updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Evid Based Ment Health* 2022;25:135-42.
347. Katz C, Bolton SL, Katz LY et al. A systematic review of school-based prevention programs. *Depress Anxiety* 2013;30:1030-45.
348. Gijzen MWM, Rasing SPA, Creemers DHM et al. Effectiveness of schoolbased preventive programs in suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;298:408-20.
349. Pistone I, Beckman U, Eriksson E et al. The effects of educational interventions on suicide: a systematic review and meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry* 2019; 65:399-412.
350. Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C et al. School-based suicide prevention programmes: the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1536-44.
351. Andrews JL, Schweizer S. The need for functional assessments in schoolbased mental health intervention research. *JAMA Psychiatry* 2023;80:103-4.
352. Foulkes L, Stringaris A. Do no harm: can school mental health interventions cause iatrogenic harm? *BJPsych Bull* 2023;47:267-9.
353. Hsueh YC, Batchelor R, Liebmann M et al. A systematic review of studies describing the effectiveness, acceptability, and potential harms of placebased interventions to address loneliness and mental health problems. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:4766.
354. Na PJ, Jeste DV, Pietrzak RH. Social disconnection as a global behavioral epidemic – a call to action about a major health risk factor. *JAMA Psychiatry* 2023;80:101-2.
355. Wilkinson RG, Pickett KE. The enemy between us: the psychological and social costs of inequality. *Eur J Soc Psychol* 2017;47:11-24.
356. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: meta-analyses. *J Vocat Behav* 2009;74:264-82.
357. Simpson J, Albani V, Bell Z et al. Effects of social security policy reforms on mental health and inequalities: a systematic review of observational studies in high-income countries. *Soc Sci Med* 2021;272:113717.
358. Forget EL. New questions, new data, old interventions: the health effects of a guaranteed annual income. *Prev Med* 2013;57:925-8.
359. Zaneva M, Guzman-Holst C, Reeves A et al. The impact of monetary poverty alleviation programs on children’s and adolescents’ mental health: a systematic review and meta-analysis across low-, middle-, and high-income countries. *J Adolesc Health* 2022;71:147-56.
360. Fuller AE, Zaffar N, Cohen E et al. Cash transfer programs and child health and family economic outcomes: a systematic review. *Can J Public Health* 2022;113:433-45.
361. Zimmerman A, Garman E, Avendano-Pabon M et al. The impact of cash transfers on mental health in children and young people in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021;6:e004661.
362. McGuire J, Kaiser C, Bach-Mortensen AM. A systematic review and metaanalysis of the impact of cash transfers on subjective well-being and mental health in low and middle-income countries. *Nat Hum Behav* 2022;6:359-70.
363. Kilburn K, Thirumurthy H, Halpern CT et al. Effects of a large-scale unconditional cash transfer program on mental health outcomes of young people in Kenya. *J Adolesc Health* 2016;58:223-9.
364. Costello EJ, Compton SN, Keeler G et al. Relationships between poverty and psychopathology. *JAMA* 2003;290:2023-9.
365. Fernald LC, Gertler PJ, Neufeld LM. 10-year effect of Oportunidades, Mexico’s conditional cash transfer programme, on child growth, cognition, language, and behaviour: a longitudinal follow-up study. *Lancet* 2009;374:1997-2005.
366. Ladhani S, Sitter KC. Conditional cash transfers: a critical review. *Dev Policy Rev* 2020;38:28-41.
367. Van den Bergh BRH. Developmental programming of early brain and behaviour development and mental health: a conceptual framework. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:19-23.
368. Kendrick D, Elkan R, Hewitt M et al. Does home visiting improve parenting and the quality of the home environment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2000;82:443-51.
369. Masud H, Ahmad MS, Cho KW et al. Parenting styles and aggression among young adolescents: a systematic review of literature. *Community Ment Health J* 2019;55:1015-30.
370. Olds DL, Kitzman H, Cole R et al. Effects of nurse home-visiting on maternal life course and child development: age 6 follow-up results of a randomized trial. *Pediatrics* 2004;114:1550-9.
371. Olds D, Henderson JCR, Cole R et al. Long-term effects of nurse home visitation on children’s criminal and antisocial behavior. *JAMA* 1998;280:1238-44.
372. Olds DL. Prenatal and infancy home visiting by nurses: from randomized trials to community replication. *Prev Sci* 2002;3:153-72.

373. Goldfeld S, Bryson H, Mensah F et al. Nurse home visiting to improve child and maternal outcomes: 5-year follow-up of an Australian randomised controlled trial. *PLoS One* 2022;17:e0277773.
374. O'Brien DT, Farrell C, Welsh BC. Broken (windows) theory: a meta-analysis of the evidence for the pathways from neighborhood disorder to resident health outcomes and behaviors. *Soc Sci Med* 2019;228:272-92.
375. Leventhal T, Brooks-Gunn J. Moving to opportunity: an experimental study of neighborhood effects on mental health. *Am J Public Health* 2003;93:1576-82.
376. Kessler RC, Duncan GJ, Genetian LA et al. Notice of retraction and replacement: Kessler RC et al. Associations of housing mobility interventions for children in high-poverty neighborhoods with subsequent mental disorders during adolescence. *JAMA* 2016;316:227-8.
377. Kessler RC, Duncan GJ, Genetian LA et al. Associations of housing mobility interventions for children in high-poverty neighborhoods with subsequent mental disorders during adolescence. *JAMA* 2014;311:937-47.
378. Rudolph KE, Gimbrone C, Díaz I. Helped into harm. *Epidemiology* 2021; 32:336-46.
379. Jongeneel-Grimen B, Droomers M, Kramer D et al. Impact of a Dutch urban regeneration programme on mental health trends: a quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:967-73.
380. South EC, Hohl BC, Kondo MC et al. Effect of greening vacant land on mental health of community-dwelling adults. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180298.
381. Chen KL, Miake-Lye IM, Begashaw MM et al. Association of promoting housing affordability and stability with improved health outcomes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2239860.
382. Nosè M, Ballette F, Bighelli I et al. Psychosocial interventions for post-traumatic stress disorder in refugees and asylum seekers resettled in high-income countries: systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2017;12:e0171030.
383. Orang TM, Missmahl I, Gardisi M et al. Rethinking mental health care provided to migrants and refugees; a randomized controlled trial on the effectiveness of Value Based Counseling, a culturally sensitive, strength-based psychological intervention. *PLoS One* 2023;18:e0283889.
384. Bryant RA, Malik A, Aqel IS et al. Effectiveness of a brief group behavioural intervention on psychological distress in young adolescent Syrian refugees: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1004046.
385. 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.
386. Cowling MM, Anderson JR. The effectiveness of therapeutic interventions on psychological distress in refugee children: a systematic review. *J Clin Psychol* 2023;79:1857-74.
387. Villalonga-Olives E, Wind TR, Armand AO et al. Social-capital-based mental health interventions for refugees: a systematic review. *Soc Sci Med* 2022;301: 114787.
388. Gardner F, Leijten P, Mann J et al. Could scale-up of parenting programmes improve child disruptive behaviour and reduce social inequalities? Using individual participant data meta-analysis to establish for whom programmes are effective and cost-effective. Southampton: NIHR Journals Library, 2017.
389. Reid MJ, Webster-Stratton C, Beauchaine TP. Parent training in Head Start: a comparison of program response among African American, Asian American, Caucasian, and Hispanic mothers. *Prev Sci* 2001;2:209-27.
390. Ellis DM, Draheim AA, Anderson PL. Culturally adapted digital mental health interventions for ethnic/racial minorities: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2022;90:717-33.
391. Arundell LL, Barnett P, Buckman JEJ et al. The effectiveness of adapted psychological interventions for people from ethnic minority groups: a systematic review and conceptual typology. *Clin Psychol Rev* 2021;88:102063.
392. Misra S, Jackson VW, Chong J et al. Systematic review of cultural aspects of stigma and mental illness among racial and ethnic minority groups in the United States: implications for interventions. *Am J Community Psychol* 2021; 68:486-512.
393. Coulter RWS, Egan JE, Kinsky S et al. Mental health, drug, and violence interventions for sexual/gender minorities: a systematic review. *Pediatrics* 2019; 144: e20183367.
394. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
395. McDonald K, Ding T, Ker H et al. Using epidemiological evidence to forecast population need for early treatment programmes in mental health: a generalisable Bayesian prediction methodology applied to and validated for firstepisode psychosis in England. *Br J Psychiatry* 2021;219:383-91.
396. Kapadia D, Zhang J, Salway S et al. Ethnic inequalities in healthcare: a rapid evidence review. London: NHS Race & Health Observatory, 2022.
397. Kirkbride JB, Stochl J, Zimbrón J et al. Social and spatial heterogeneity in psychosis proneness in a multilevel case-prodrome-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:283-92.
398. Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C et al. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry* 2017; 17:308.
399. Burke T, Thompson A, Mifsud N et al. Proportion and characteristics of young people in a first-episode psychosis clinic who first attended an at-risk mental state service or other specialist youth mental health service. *Schizophr Res* 2022;241:94-101.
400. Vostanis P, Svirydzhenka N, Dugard P et al. Mental health service use by adolescents of Indian and White origin. *Arch Dis Child* 2013;98:764-7.
401. McGlashan T, Walsh B, Woods S. The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up. Oxford: Oxford University Press, 2010.
402. Mak WWS, Law RW, Alvidrez J et al. Gender and ethnic diversity in NIMH-funded clinical trials: review of a decade of published research. *Adm Policy Ment Health* 2007;34:497-503.
403. Griffiths SL, Brown L, Kirkbride JB. Disrupting the status quo: is bolder a tion needed to tackle the complexity of psychosis risk and prevention? *Br J Psychiatry* 2023;223:394.
404. Bickerdike L, Booth A, Wilson PM et al. Social prescribing: less rhetoric and more reality. A systematic review of the evidence. *BMJ Open* 2017;7:e013384.
405. Aughterson H, Baxter L, Fancourt D. Social prescribing for individuals with mental health problems: a qualitative study of barriers and enablers experienced by general practitioners. *BMC Fam Pract* 2020;21:194.
406. Husk K, Elston J, Gradinger F et al. Social prescribing: where is the evidence? *Br J Gen Pract* 2019;69:6-7.
407. Husk K, Blockley K, Lovell R et al. What approaches to social prescribing work, for whom, and in what circumstances? A realist review. *Health Soc Care Community* 2020;28:309-24.
408. Napierala H, Krüger K, Kuschick D et al. Social prescribing: systematic review of the effectiveness of psychosocial community referral interventions in primary care. *Int J Integr Care* 2022;22:11.
409. Cooper M, Avery L, Scott J et al. Effectiveness and active ingredients of social prescribing interventions targeting mental health: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e060214.
410. Tanner LM, Wildman JM, Stoniute A et al. Non-pharmaceutical primary care interventions to improve mental health in deprived populations: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2023;73:e242-8.
411. McGrath M, Duncan F, Dotsikas K et al. Effectiveness of community interventions for protecting and promoting the mental health of working-age adults experiencing financial uncertainty: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:665-73.
412. Tierney S, Akinyemi O, Carder-Gilbert H et al. What does the evidence tell us about accessibility of social prescribing schemes in England to people from Black and ethnic minority backgrounds? London: National Academy for Social Prescribing, 2022.
413. Modini M, Tan L, Brinchmann B et al. Supported employment for people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis of the international evidence. *Br J Psychiatry* 2016;209:14-22.
414. Crowther R, Marshall M, Bond GR et al. Vocational rehabilitation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003080.
415. Suijkerbuijk YB, Schaafsma FG, van Mechelen JC et al. Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severe mental illness, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011867.

416. Fowler D, Hodgekins J, French P. Social recovery therapy in improving activity and social outcomes in early psychosis: current evidence and longer term outcomes. *Schizophr Res* 2019;203:99-104.
417. Rinaldi M, Perkins R, Glynn E et al. Individual placement and support: from research to practice. *Adv Psychiatr Treat* 2008;14:50-60.
418. Bond GR, Drake RE, Luciano A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:446-57.
419. De Winter L, Couwenbergh C, Van Weeghel J et al. Who benefits from individual placement and support? A meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022; 31:e50.
420. Kuipers E. Family interventions in schizophrenia: evidence for efficacy and proposed mechanisms of change. *J Fam Ther* 2006;28:73-80.
421. Pharoah F, Mari J, Rathbone J et al. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD000088.
422. Poole LA, Knight T, Toumbourou JW et al. A randomized controlled trial of the impact of a family-based adolescent depression intervention on both youth and parent mental health outcomes. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:169-81.
423. Diamond GS, Wintersteen MB, Brown GK et al. Attachment-based family therapy for adolescents with suicidal ideation: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:122-31.
424. Eckshtain D, Horn R, Weisz JR. Family-based interventions for youth depression: meta-analysis of randomized clinical trials. *Child Psychiatry Hum Dev* 2023;54:1737-48.
425. Pedersen GA, Smallegange E, Coetzee A et al. A systematic review of the evidence for family and parenting interventions in low and middle-income countries: child and youth mental health outcomes. *J Child Fam Stud* 2019; 28:2036-55.
426. Healy EA, Kaiser BN, Puffer ES. Family-based youth mental health interventions delivered by nonspecialist providers in low and middle-income countries: a systematic review. *Fam Syst Health* 2018;36:182-97.
427. Nijdam MJ, Gersons BPR, Reitsma JB et al. Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:224-31.
428. John-Baptiste Bastien R, Jongma HE et al. The effectiveness of psychological interventions for post-traumatic stress disorder in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020; 50:1598-612.
429. Han HR, Miller HN, Nkimben M et al. Trauma informed interventions: a systematic review. *PLoS One* 2021;16:e0252747.
430. Ottisova L, Gillard JA, Wood M et al. Effectiveness of psychosocial interventions in mitigating adverse mental health outcomes among disaster-exposed health care workers: a systematic review. *J Trauma Stress* 2022;35:746-58.
431. Bloomfield MAP, Yusuf FNIB, Srinivasan R et al. Trauma-informed care for adult survivors of developmental trauma with psychotic and dissociative symptoms: a systematic review of intervention studies. *Lancet Psychiatry* 2020;7:449-62.
432. Gillies D, Taylor F, Gray C et al. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006726.
433. Purgato M, Gross AL, Betancourt T et al. Focused psychosocial interventions for children in low-resource humanitarian settings: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e390400.
434. Harper Shehadeh M, Heim E, Chowdhary N et al. Cultural adaptation of minimally guided interventions for common mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *JMIR Ment Health* 2016;3:e44.
435. United Nations Office of the High Commissioner for Human Rights. Equality is at the heart of human rights. www.ohchr.org
436. Barendse MEA, Lara GA, Guyer AE et al. Sex and pubertal influences on the neurodevelopmental underpinnings of schizophrenia: a case for longitudinal research on adolescents. *Schizophr Res* 2023;252:231-41.
437. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:429-36.
438. Hughes K, Ford K, Bellis MA et al. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e848-57.
439. Bellis MA, Lowey H, Leckenby N et al. Adverse childhood experiences: retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. *J Public Health* 2014;36:81-91.
440. Fazel M, Sonesson E. Recent advances in child and adolescent public mental health interventions. *J Child Psychol Psychiatry* 2023; doi: 10.1111/jcpp.13889.
441. New York-Presbyterian Ambulatory Care Network. The Uptown Hub. www.nyp.org.
442. Stochl J, Ford T, Perez J et al. Modernising measurement in psychiatry: item banks and computerised adaptive testing. *Lancet Psychiatry* 2021;8:354-6.
443. Ford T, Mansfield KL, Markham S et al. The challenges and opportunities of mental health data sharing in the UK. *Lancet Digit Health* 2021;3:e333-6.
444. World Health Organization. Social determinants of mental health. Geneva: World Health Organization, 2014.
445. Campion J, Bhugra D, Bailey S et al. Inequality and mental disorders: opportunities for action. *Lancet* 2013;382:183-4.
446. Shonkoff JP, Garner AS. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-46.
447. Griffiths SL, Wood SJ, Birchwood M. Vulnerability to psychosocial disability in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:140-5.
448. Anglin DM, Ereshefsky S, Klaunig MJ et al. From womb to neighborhood: a racial analysis of social determinants of psychosis in the United States. *Am J Psychiatry* 2021;178:599-610.
449. Jeffers NK, Berger BO, Marea CX et al. Investigating the impact of structural racism on black birthing people – associations between racialized economic segregation, incarceration inequality, and severe maternal morbidity. *Soc Sci Med* 2023;317:115622.
450. Duncan GJ, Magnuson K, Votruba-Drzal E. Moving beyond correlations in assessing the consequences of poverty. *Annu Rev Psychol* 2017;68:413-34.
451. Skinner GCM, Bywaters PWB, Kennedy E. A review of the relationship between poverty and child abuse and neglect: insights from scoping reviews, systematic reviews and meta-analyses. *Child Abuse Rev* 2023;32:e2795.
452. Ferguson HB, Bovaird S, Mueller MP. The impact of poverty on educational outcomes for children. *Paediatr Child Health* 2007;12:701-6.
453. Ladd GW, Birch SH, Buhs ES. Children's social and scholastic lives in kindergarten: related spheres of influence? *Child Dev* 1999;70:1373-400.
454. Lesner R V. The long-term effect of childhood poverty. *J Popul Econ* 2018;31: 969-1004.
455. Mood C, Jonsson JO. The social consequences of poverty: an empirical test on longitudinal data. *Soc Indic Res* 2016;127:633-52.
456. Sariaslan A, Mikkonen J, Aaltonen M et al. No causal associations between childhood family income and subsequent psychiatric disorders, substance misuse and violent crime arrests: a nationwide Finnish study of >650 000 individuals and their siblings. *Int J Epidemiol* 2021;50:1628-38.
457. Davis OSP, Haworth CMA, Lewis CM et al. Visual analysis of geocoded twin data puts nature and nurture on the map. *Mol Psychiatry* 2012;17:867-74.
458. Hernan MA, Robins JM. Causal inference: what if. Boca Raton: Chapman & Hall, 2020.
459. Keyes KM, Galea S. The limits of risk factors revisited: is it time for a causal architecture approach? *Epidemiology* 2017;28:1-5.
460. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 2017;1:0021.
461. Hayes J, Carvajal-Velez L, Hijazi Z et al. You can't manage what you do not measure – Why adolescent mental health monitoring matters. *J Adolesc Health* 2023;72:S7-8.
462. Bastien RJB, Ding T, Gonzalez-Valderrama A et al. The incidence of non-affective psychotic disorders in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:523-36.
463. McElroy E, Villadsen A, Patalay P et al. Harmonisation and measurement properties of mental health measures in six British cohorts. London: CLOSER, 2020.
464. Cookson R, Doran T, Asaria M et al. The inverse care law re-examined: a global perspective. *Lancet* 2021;397:828-38.

DOI:10.1002/wps.21160

Социальные детерминанты психического здоровья: новая эра профилактических мероприятий

Lund C. Addressing social determinants of mental health: a new era for prevention interventions. *World Psychiatry*. DOI:10.1002/wps.21161

Kirkbride et al.¹ предоставили развернутый обзор социальных детерминант психического здоровья. В данной статье представлены доказательства причинно-следственного влияния детерминант на психическое здоровье населения, а также продемонстрированы варианты возможного управления ими в течение жизни с помощью профилактических мероприятий. Авторы утверждают, что мы стоим на пороге новой эры подобных интервенций по всему миру, а именно тех, которые ориентированы на социальные детерминанты психического здоровья.

Среди многочисленных преимуществ статьи можно выделить несколько аспектов. Во-первых, авторы работы уделяют особое внимание описанию вышеупомянутых детерминант в контексте социальной справедливости. Kirkbride et al. утверждают, что описанные детерминанты являются последствиями неравных социальной и экономической систем, в которых власть и привилегии удерживаются небольшой группой людей. Неравенство в распределении психических заболеваний является последствием переживания дискриминации и изоляции, которые в свою очередь вызваны в корне несправедливыми социальными системами. Во-вторых, авторы предоставляют доказательства причинно-следственной связи между социальными факторами и последствиями их действия для психического здоровья как на индивидуальном, так и на общественном уровне. Данная связь была особенно четко задокументирована среди маргинализированных групп людей, которые часто оказываются под влиянием пересечения социальных детерминант. В-третьих, обзор Kirkbride et al. наблюдательных и интервенционных исследований убедительно подчеркивает необходимость многолетнего подхода и демонстрирует то, как травматический опыт в раннем возрасте оказывает влияние на психическое здоровье человека на протяжении всей последующей жизни, а также как важно заблаговременное вмешательство. В-четвертых, они тщательно фиксируют данные об эффективности социальных мероприятий, охватывающих континуум универсальных, селективных и индикативных стратегий первичной профилактики. В завершение, данный отчет демонстрирует модифицируемость множества социальных детерминант, а также необходимость внедрения данной концепции в существующие индивидуализированные клинические подходы.

В работе Kirkbride et al. были упомянуты три аспекта, которые являются ключевыми для дальнейшего развития концепции социальных детерминант психического здоровья и которым стоит уделить особое внимание в этой статье. В первую очередь, необходимо провести больше лонгитюдных наблюдательных исследований. На данный момент существует ограниченное количество данных о причинно-следственной связи между социальными детерминантами и результатами их воздействия на психическое здоровье населения. Ключевым шагом продвижения в данной области является последнее исследование лонгитюдных данных о психическом здоровье по всему миру, выполненное при поддержке благотворительного фонда «Wellcome Trust»². В данном исследовании собраны данные более 3000 лонгитюдных исследований из 146 стран, что позволило упростить к ним доступ и предоставить возможность для дальнейшего анализа и совершенствования.

Вторым аспектом, необходимым для последующего развития, является определение профилактических мероприятий, которые нацелены на работу с социальными детерминантами психического здоровья. Для профилактики психических заболеваний в рамках работы с влияющими на них социальными детерминантами необходимо проведение трех ключевых этапов. Первый этап заключается в необходимости создания более достоверных теоретических моделей для выявления путей, по которым социальные мероприятия

приведут к улучшению психического здоровья. Таковые могут включать в себя как отдаленные социально-экономические механизмы (например, роль экономической нестабильности в известной ассоциации между экономическими кризисами и частотой тревожных расстройств), так и более близкие нейropsychологические механизмы (роль саморегуляции в ассоциации бедности и подростковой депрессии). На втором этапе необходимо разработать исследования, которые смогут протестировать данные механизмы, например, с помощью проведения рандомизированных контролируемых испытаний, которые будут включать в себя анализ вышеупомянутых ключевых медиаторов в наших гипотетических примерах.

Чтобы доказать, что медиатор является каузальным фактором, должны быть соблюдены следующие условия: установлена временная зависимость между данным медиатором и результатом, описана зависимость доза – эффект, доказано отсутствие влияния на вышеупомянутые ассоциации других переменных, получены достоверные экспериментальные данные и надежная теоретическая основа³. В-третьих, существенно важно обмениваться данными исследований, проведенных в различных социальных условиях, так как контекст играет значительную роль в вопросе социальных факторов. К примеру, определенные последствия бедности или гуманитарных катастроф, связанных с изменением климата, будут существенно меняться в зависимости от контекста и потребности принятия разных мер и вмешательств. Вероятно также и существование разных опосредующих факторов, которые могут послужить мишенью для данных вмешательств. Вышеперечисленные пункты требуют комплексного подхода, объединения усилий экономистов, эпидемиологов, специалистов по психическому здоровью, исследователей в области нейронаук и людей с опытом психических расстройств для разработки подхода, который помог бы решить эти сложные задачи.

В качестве примера может быть рассмотрено наше исследование «Улучшение психического здоровья подростков путем уменьшения влияния нищеты» (Improving adolescent mental health by reducing the impact of poverty, ALIVE). Мы разрабатываем и оцениваем селективные профилактические мероприятия для снижения распространенности депрессии и тревожных расстройств среди подростков, живущих в условиях городской бедности в Колумбии, Непале и Южной Африке⁴. Наша гипотеза заключается в том, что комплексная бедность увеличивает риск развития депрессии и тревожных расстройств среди подростков как напрямую, так и через ее негативное влияние на саморегуляцию. Под саморегуляцией мы подразумеваем способность устанавливать цели и поддерживать целеустремленность, несмотря на эмоционально значимые и сложные условия⁵. Мы предлагаем четырехэтапный пилотный план интервенций: экономические мероприятия (денежная помощь, финансовая грамотность, навыки ведения переговоров и информация про возможности возвращения в учебные заведения), мероприятия для улучшения навыков саморегуляции; объединенияющие экономические компоненты и навыки саморегуляции; мониторинг. Данное исследование включает в себя расширенную культурную адаптацию и валидацию ключевых мер, а также существенное участие подростков в разработке и распространении его на территории каждой страны.

Третий ключевой аспект дальнейшего развития – изучение социальных детерминант психического здоровья в странах с низким и средним доходом. Как подчеркивают Kirkbride et al., больше всего данных о влиянии социальных детерминант на психическое здоровье (включая наблюдательные и экспериментальные исследования) получены в

странах Глобального Севера. Важно изменить эту тенденцию, поскольку большая часть бедного и уязвимого населения проживает в странах с низким и средним уровнями дохода. Основная часть подросткового и детского населения сконцентрирована именно в этих странах (90% из 1,2 миллиарда подростков проживают в странах с низким и средним уровнями дохода⁶), таким образом делая аргумент в пользу проведения социальных мероприятий в раннем возрасте еще более убедительным. Несмотря на то что страны с низким доходом весьма разнообразны, их объединяет повышенная уязвимость к конфликтам, изменению климата, а также отсутствие продовольственной безопасности. Если мы хотим серьезно отнестись к призыву Kirkbride et al. разработать эффективный с точки зрения социальной справедливости подход к факторам, влияющим на психическое здоровье, а также разработать мероприятия на национальном уровне для глобальной профилактики таких психических заболеваний, как депрессия, тревожные и психотические расстройства, необходимо увеличить финансирование исследований и добиться большего политического внимания к проблемам стран с низким уровнем дохода. Работа Kirkbride et al. является важнейшим вкладом, свидетельствующим о расширении сообщества специалистов в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. Критически важным условием для развития в этой области является активное участие политических деятелей и исполнительных органов, а также международных гуманитарных организаций, таких как международные банки развития, в содействии в финансировании, увеличении масштабов исследований и оценке влияния мероприятий, нацеленных на решение вопроса социальных детерминант психического здоровья на национальном уровне.

Сложности практической реализации профилактических мероприятий, направленных на социальные детерминанты психического здоровья

Ronald C. Kessler. Challenges in implementing interventions to address the social determinants of mental health. *World Psychiatry*. DOI:10.1002/wps.21162

Невозможно не согласиться с Kirkbride et al.¹ насчет существования причинно-следственной связи между социальными факторами и психическим здоровьем. Широкое определение термина «социальные факторы», приведенное в статье, включает также биологические воздействия, вызванные физической средой. Результаты популяционных генетических исследований показывают, что социальные факторы (т.е. окружающая среда) являются наиболее важными в развитии психических расстройств (т.е. наследуемость составляет менее 50%)². Более того, так как заболевания с генетическим риском могут быть предотвращены исключительно улучшением образа жизни, можно предположить, что социальные детерминанты в их широком определении являются модифицируемыми причинами психических заболеваний³. Наиболее интересными являются вопросы, связанные со сложностями в реализации профилактических мероприятий. До настоящего момента, даже несмотря на то, что широко определенные социальные детерминанты (т.е. окружающая среда) поддаются изменениям лучше, чем другие (в т.ч. генетические) детерминанты психического здоровья, это мало способствует формированию конкретного плана действий. Важно понимать: когда «социальные факторы» определяются так широко, как в исследовании Kirkbride et al., любая политика является «интервенцией».

Это означает, что такие области, как макроэкономика, общественная психология и политика здравоохранения, а также все политические решения, касающиеся жилищного строительства, программ дошкольного образования, приемных семей и полиции, становятся психиатрическими ин-

Crick Lund

Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, King's College London, London, UK; A.J. Flisher Centre for Public Mental Health, Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

Работа автора поддержана UK National Institute for Health Research и фондом Wellcome Trust. Мнения, выраженные здесь, отражают точку зрения автора и необязательно принадлежат финансирующим организациям. Мнение автора может не совпадать с мнением финансовой организации, от которой он получал поддержку.

Перевод: Бурлакова Ольга Алексеевна, г. Лион, Франция
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Arseneault L, Bolivar M, Bryan B et al. *Landscaping international longitudinal datasets: full report*. London: King's College London, 2023.
3. Cuijpers P, Reijnders M, Huibers MJH. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:207-31.
4. King's College London. *Improving adolescent mental health by reducing the impact of poverty (ALIVE)*. www.alive4mentalhealth.org
5. Nigg JT. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:361-83.
6. Patton GC, Olsson CA, Skirbekk V et al. *Nature* 018;554:458-66. DOI:10.1002/wps.21161

DOI:10.1002/wps.21161

тервенциями. Однако данные стратегии влияют не только на психическое здоровье, а само психическое здоровье далеко не главная забота лиц, принимающих решения в вышеупомянутых сферах. Даже если бы оно играло важную роль, последствия этих законодательных и регуляторных инициатив на психическое здоровье населения по большей части не изучены. Предоставление хотя бы приблизительной оценки этих последствий является трудной задачей.

Другие сложности существуют при разработке мероприятий даже в ситуациях, когда причинные связи очевидны и отсутствуют конкурирующие интересы в различных областях исходов. Действительно, часто существует компромисс между оптимальностью для населения в отношении точечной оценки и изменчивостью желаемого результата. В качестве иллюстрации представьте строительство новой пожарной станции в мегаполисе, где риск возникновения пожара варьируется в зависимости от района (например, риск более высок в районах со старыми зданиями, соответственно и индивидуальный риск смерти при пожаре в них выше). При этом ожидаемое количество смертей при пожаре выше в высотных зданиях с большим количеством жителей и эвакуационными путями исключительно через лифты, чем в небольших малоэтажных зданиях. Исходя из вышеупомянутых критериев и других вводных данных, при помощи операциональной исследовательской модели можно определить оптимальное расположение для строительства новой пожарной станции в целях уменьшения общего числа жертв среди населения. Однако оптимальное месторасположение в данном случае может усилить различия в риске смерти, что предполагает выбор совершенно другого

местоположения в случае, если целью является выравнивание показателей риска, нежели сокращение общего числа жертв. Таким образом, в вопросе выбора расположения строительства новой пожарной станции нет четкого ответа, особенно при наличии конкурирующих интересов и ограниченных ресурсов.

Похожие сложности в принятии решений ежедневно возникают и в меньших масштабах. Практикующие психиатры сталкиваются с вопросом распределения ограниченных клинических ресурсов в контексте решений на более высоком уровне, касающихся распределения ресурсов здравоохранения (например, о распределении между общественной профилактикой и лечением). Эти решения в системе здравоохранения, в свою очередь, принимаются в контексте еще более высокоуровневых решений правительства об организации и финансировании здравоохранения, а также о распределении ресурсов в различных секторах. Так, решения на более низких уровнях неизбежно ограничены предыдущими решениями, принятыми на более высоких уровнях.

Что делают психиатры, сталкиваясь с этими сложностями? Большинство сосредотачиваются на оптимизации доступных ресурсов в своей практике. Другие психиатры учитывают роль социальных детерминант здоровья в принятии клинических решений⁴. Некоторые из психиатров меняют профессию и становятся организаторами здравоохранения или политиками, чтобы увеличить свое влияние на психическое здоровье населения путем принятия решений на более высоком уровне.

Необходимо сделать упор на возможности проведения профилактических мероприятий, направленных на социальные детерминанты психического здоровья в тех условиях, которые доступны для психиатров в пределах их собственной практики и местных системах здравоохранения. Например, обсуждаемый Kirkbride et al.¹ эксперимент «Moving to Opportunity» представлял из себя масштабные макрополитические меры (более 100 млн долларов) в сфере жилищного вопроса. Данный эксперимент, финансируемый Министерством строительства и жилищно-коммунального хозяйства и Департаментом городского развития, был проведен междисциплинарной командой, руководителями которой были не психиатры, а экономисты социального обеспечения⁵.

Другие макроэкономические меры, повлиявшие на психическое здоровье населения в городах и штатах, были описаны сетью «Results First Clearinghouse Network»⁶, включающей в себя девять информационных центров, занимающихся вопросами вмешательства на уровне сообществ для улучшения психического здоровья в США. Эти меры были также описаны институтом «Institute of Health Equity» Университетского колледжа Лондона⁷, разработавшим и оценившим на местном уровне широкий спектр универсальных, селективных и индикативных мер первичной профилактики для достижения шести целей⁸: обеспечение наилучшими условиями для начала жизни каждого ребенка; помощь детям, молодым людям и взрослым в раскрытии своего потенциала и управлении своей жизнью; создание справедливых условий найма и хорошей работы; гарантия достойного уровня жизни для всех; создание и развитие здорового, надежного жилья и коммун; а также укрепление роли и влияния профилактики болезней.

Однако все вышеупомянутые программы требуют усиленной поддержки от правительств городов, округов и штатов, значительной координации между разными сферами, а также внедрения согласованной серии профилактических

мероприятий, нацеленных на решение вопроса о «сверхдетерминации» социального неблагополучия. Даже в тех случаях, когда психиатры могли бы добиться поддержки для разработки профилактических мер с помощью участия в организованной лоббистской деятельности, их перспективы неизбежно уйдут на второй план, уступая более влиятельным лоббистским организациям.

Тем не менее, существует и другой вид профилактических мероприятий, который психиатры могли бы реализовать прямо сейчас самостоятельно, учитывая социальные факторы в своей практике и используя местные ресурсы для содействия предоставлению комплексных услуг, в которых чаще всего нуждаются уязвимые пациенты⁴. Вдобавок коллективам психиатров, работающим в местных учреждениях здравоохранения, будет полезно внедрить в свою практику сочетание универсальных, селективных и индикативных мероприятий, направленных на социальные детерминанты, что могло бы оказать существенное влияние на физическое и психическое здоровье населения. Бостонская система здравоохранения для ветеранов, «VA Boston Health Care System» разработала концептуальную схему «OASIS»⁹, которая предоставляет подробную инструкцию по внедрению данных мероприятий. В упомянутой схеме описываются возможные механизмы, с помощью которых профилактические мероприятия, нацеленные на удовлетворение социальных нужд и основанные на медицинском подходе, могут улучшить состояние здоровья. Вместе с тем, необходимо различать разнообразные уровни, на которых могут проводиться профилактические мероприятия, направленные на социальные детерминанты психического здоровья, а также точнее определить и поспособствовать развитию тех, которые находятся в пределах возможностей собственной практики психиатров.

Ronald C. Kessler

Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод: Бурлакова Ольга Алексеевна, г. Лион, Франция
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride J, Anglin D, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H et al. *Psychol Med* 2019;49:1166-73.
3. World Health Organization Commission on Social Determinants of Health. *Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health*. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. Andermann A. *CMAJ* 2016;188:E474-83.
5. Chyn E, Katz LF. *J Econ Perspect* 2021;35:197-222.
6. Penn State Social Science Research Institute. Results First™ resources. <https://evidence2impact.psu.edu>.
7. Institute of Health Equity. Our mission is nothing less than a fairer, healthier society. www.instituteofhealthequity.org.
8. Marmot M, Atkinson T, Bell J et al. Fair society, healthy lives (the Marmot review). www.instituteofhealthequity.org.
9. Gurewich D, Garg A, Kressin NR. *J Gen Intern Med* 2020;35:1571-5.

DOI:10.1002/wps.21162

Возрождение роли социальных детерминант в сфере психического здоровья

Shah JL. Revitalizing the role of social determinants in mental health. *World Psychiatry*. OI:10.1002/wps.21163

На фоне продолжительных колебаний между исследованиями психосоциальных и нейробиологических факторов в сфере психического здоровья существенный прогресс на данный момент зависит от признания их скорее взаимодополняющими, нежели противоречащими друг другу. Исходя из этого, можно сделать вывод, что работа Kirkbride et al.¹ предоставляет впечатляющие, современные сведения высокого уровня о роли социальных детерминант психического здоровья и расстройств. Польза статьи заключается в описании ряда сложностей, которые необходимо учитывать в контексте прогресса данной сферы, направленного на повышение осведомленности о взаимопроникающих эффектах социальных детерминант, а также на разработку и внедрение соответствующих профилактических мероприятий.

Первая сложность заключается в ложной дихотомии между первичными и вторичными/третичными профилактическими стратегиями. Первичные меры профилактики могут быть эффективны в отношении социальных детерминант, однако часто не являются единственным решением. В связи с этим первичные и вторичные подходы следует рассматривать как взаимозависимые, а не противопоставленные². Разработка эффективных схем первичных профилактических мероприятий должна привести, пусть и медленно или поэтапно, к снижению потребности во вторичных и третичных мерах. Однако при этом сохранится необходимость в разработке инновационных клинических и организационных подходов для лечения резистентных случаев и уменьшения страданий пациентов. В качестве примера, значительная доля молодого населения, получившая доступ к ранним профилактическим услугам, как оказалось, имеет более сложные потребности, чем изначально предполагалось³. В связи с этим некоторые молодые люди могли получить не все необходимые услуги, несмотря на благие намерения организаторов. Данная проблема подчеркивает серьезную необходимость разработки широкого спектра терапевтических возможностей на протяжении всего периода лечения, а также упрощения многоуровневой системы охраны психического здоровья⁴.

Во-вторых, исторически психиатрия «переплелась» и местами «запуталась» вокруг вопроса о том, влияют ли психические нарушения на социальные обстоятельства или наоборот⁵. Kirkbride et al. утверждают, что даже без тщательного учета каждой механистической связи в сложных причинно-следственных схемах существует достаточное количество информации для возможного выхода из нынешнего замкнутого круга обратной связи. В настоящее время прямые генетические и нейробиологические факторы, определенные благодаря тщательным исследованиям, в большинстве случаев являются немодифицируемыми и представляют лишь незначительную долю риска развития некоторых психических расстройств среди населения. С другой стороны, предполагаемые социальные мероприятия или организационные решения, направленные на работу на важных этапах взросления, в которые биология вносит свой вклад, несомненно, существуют и могут быть разработаны и проверены⁶. Разработанные мероприятия способны повлиять на хорошо изученные социальные детерминанты, начиная с программ для детей, улучшения качества жизни в местах проживания и заканчивая индикативными профилактическими мерами в рамках клиник. Мероприятия, основанные на этих данных, вероятнее всего, принесут пользу, так как множество социальных детерминант взаимосвязаны с психическим и физическим здоровьем. Данное утверждение является важным следствием парадокса профилактики Роуза: хотя усилия, необходимые для улучшения общего состояния населения, кажутся более внушительными, чем подход, направленный на помощь исключительно группам риска, последний оказывает значительно более благопри-

ятное воздействие как на психическое здоровье, так и на другие аспекты здоровья и самочувствия.

В работе подробно описываются причины, по которым вышеупомянутые факторы должны быть на первом месте в процессе поиска нового решения вопроса социальных детерминант в рамках парадигм первичных и вторичных профилактических мероприятий. Данная статья является единственной, где наглядно описывается бедность и ее последствия на протяжении жизни, а также демонстрируется, что мероприятия, не включающие мер по снижению бедности, неизбежно приведут к отсутствию нужного результата. Тем, кто стремится решить вопрос социальных детерминант психического здоровья, необходимо учитывать не только индивидуальные факторы риска, но и те, что скрываются в структуре причинно-следственных факторов, обуславливающих риск.

Существование множества способов, с помощью которых неравенство и бедность напрямую и косвенно влияют на население, также обозначает невозможность учитывать отдельные профилактические мероприятия независимо друг от друга. Данные способы скорее подчеркивают необходимость в решении вопроса социальных детерминант с помощью скоординированных мероприятий на разных уровнях (включая индивидуальный, межличностный, институциональный и структурный), специально разработанных для достижения результата на различных уровнях организации. В случае с психическим здоровьем существует тонкая грань между профилактическими мероприятиями и социальной и/или образовательной политикой, что требует разработки комплексных мер в области общественной политики, а не только в сфере здравоохранения. Учитывая сложность и косвенные затраты, связанные с психическими расстройствами, их манифестацию в юном возрасте и продолжительность при отсутствии лечения, подход к проблеме на уровне всего правительства, аналогичный тому, который применяется при других кризисах, представляется желательным и даже необходимым.

В заключение Kirkbride et al. указывают не только на необходимость инвестиций в мероприятия и наблюдения за здоровьем населения, но и финансирования исследований последствий данных мероприятий. Отчасти это аргументируется невозможностью полностью исключить риски и вероятность непредвиденных последствий, таких как ятрогенность⁷. Более того, даже при условии их полезности потенциальные профилактические мероприятия должны изучаться в контексте общества, в котором они проводятся, а их ограничения должны быть учтены. В качестве примера: несмотря на то что специфический опыт, пережитый мигрантами, является одним из известных факторов риска появления психоза, основанные на этом факторе ответные политические меры, такие как запрет иммиграции, могут быть неподходящими и дискриминирующими. В действительности ключевой вопрос состоит в том, как общие усилия теоретиков, практиков и организаторов смогут улучшить государственную политику и показать существование скрытых воздействий и стресс-факторов, появляющихся в процессе иммиграции, а также определить потенциальные механизмы взаимодействия между биологическими, психологическими и социальными факторами. Необходимо разработать и протестировать профилактические мероприятия, направленные на уменьшение рисков и улучшение интеграции. Оптимальные стратегии будут, вероятнее всего, основаны на сборе разнообразных и пациент-ориентированных исходов, определении структур, из которых возникают и переплетаются социальные условия и их исходы, а также на осознании пользы инклюзивных и направленных на равноправие политических мер.

Описание нынешней ситуации Kirkbride et al. в основном представляет собой призыв к оригинальному подходу и финансированию решения вопроса социальных детерминант

психического здоровья. Если неравенство вредит⁸, то существующие разрывы между выраженной нуждой, необходимым межведомственным участием и согласованными действиями в вопросе социальных факторов, влияющих на психическое здоровье людей, сообществ и населения, вызывают серьезную обеспокоенность. Эта проблема также относится к ряду современных дилемм, таких как изменение климата и сокращение экономических возможностей, которые наносят ущерб молодым людям, являющимся будущим любого общества. Трудно сказать, являются ли причиной этого кризисы, временно не позволявшие новым решениям увидеть свет, или долгосрочное истощение запаса возможностей и компетенций правительства⁹. Однако энергия, вдохновлявшая на появление комплексных подходов к столь трудным задачам, похоже, иссякла. На сегодняшний день для ее восстановления потребуются более устойчивые и надежные меры.

Jai L. Shah

Department of Psychiatry, Douglas Research Centre and McGill University, Montréal, QC, Canada

Перевод: Бурлакова Ольга Алексеевна, г. Лион, Франция
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. McGorry PD, Nelson B, Wood SJ et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020; 55:1095-103.
3. Iorfino F, Carpenter JS, Cross SP et al. *Med J Aust* 2022;216:87-93.
4. Shah JL, Jones N, van Os J et al. *Lancet Psychiatry* 2022;9:413-22.
5. Krabbendam L, van Os J. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
6. Shah J, Mizrahi R, McKenzie K. *Br J Psychiatry* 2011;199:11-4.
7. Foulkes L, Stringaris A. *BJPsych Bull* 2023;47:267-9.
8. Marmot M. *Lancet* 2020;395:1413-4.
9. Mazzucato M. *The entrepreneurial state: debunking public vs. private sector myths*. New York: PublicAffairs, 2015.

DOI:10.1002/wps.21163

Почему необходимо объединить усилия между сообществами, организаторами и исследователями в разработке профилактических программ

Alegria M. The need to bring community, policy makers and researchers to the table in prevention programs. *World Psychiatry*. DOI:10.1002/wps.21164

Работа Kirkbride et al.¹ приводит ряд обновленных рекомендаций по вопросу социальных детерминант здоровья для профилактики психических расстройств, а также предлагает план для разработки эффективных профилактических мер. В статье объясняется, почему неравномерное распределение социальных детерминант не является случайным, оно формируется политикой и теми, кто находится у власти, и может воспроизводить неравенство возможностей через поколения. Kirkbride et al. указывают на важность «переломного момента» в реализации правильного подхода, учитывая потребности общества в международной борьбе с заболеваемостью психическими расстройствами. В работе также подчеркивается необходимость изменить акцент с внутренних факторов на индивидуальном уровне на внешние, которые могут повлиять на психическое здоровье и самочувствие, особенно среди детей, подростков и молодых людей.

Анализ авторов статьи позволяет сделать новые и важные выводы: в рамках разработанной ими системы профилактики, направленной на улучшение психического здоровья детей и профилактики психопатологии, Kirkbride et al. предлагают большой выбор быстро реализуемых первичных и вторичных мероприятий с доказанной эффективностью. Авторы выявляют пробелы и несоответствия в профилактических мероприятиях и подчеркивают необходимость строгой научной проверки. В работе приводятся семь рекомендаций, обосновывающих необходимость финансирования первичных профилактических мер и акцентирования внимания на создании равных условий.

Этот важный вклад предлагает план действий для профилактических мероприятий. Однако авторы признают ограничения профилактических стратегий, значительно снижающих их эффективность и охват, так как существует проблема охвата населения и чрезвычайно сложно улучшить вмешательство для решения социальных или физических проблем. С большой вероятностью такие мероприятия не справятся с разрешением структурных проблем, являющихся первоисточником вышеупомянутых факторов. Кроме того, исследования могут не учитывать разницу в эффекте по подгруппам населения по возрасту, полу, региону и этнической принадлежности.

Частично отсутствующий в работе Kirkbride et al. раздел посвящен возможным непредвиденным последствиям профилактических мероприятий, некоторые из которых могут иметь последствия, противоположные желаемым². Прогноз, определение и наблюдение за непредвиденными последствиями, такими как стигматизация детей или фрустрация педагогов, участвующих в программах по улучшению психического здоровья, представляются сложными³. Как показывают последние исследования, в разработке профилактических мероприятий необходимо учитывать их возможные нежелательные физические, психосоциальные, экономические, культурные и экологические воздействия, в частности если данные мероприятия не совпадают с нормами, ценностями и предпочтениями целевого общества⁴. В качестве примера, исследование с помощью анализа медиации⁵ показали, что мальчики в семьях, получивших жилищные сертификаты в рамках программы «Moving to Opportunities», имели повышенный риск развития расстройств настроения и поведения. Другие исследования также показали, как первичные профилактические мероприятия могут усилить неравенство и социальную несправедливость, в особенности при отсутствии правильного подхода к группам меньшинств⁶, при котором необходима культурная осведомленность. Мнение целевых групп является критически важным для оптимизации воздействия профилактических мероприятий и уменьшения их нежелательных последствий.

Конкретные рамки – один из сложных аспектов в разработке и проведении предложенных мероприятий. Исходя из некоторых фрагментов статьи, создается впечатление, будто ответственность лежит на плечах каждого человека, поддерживая точку зрения существования проблем исключительно на индивидуальном уровне, а не на институциональном или социальном. Такое послание может тонко передавать чувство бессилия, подразумевая, что исследователи могут лишь указать на возможное разрешение проблем меньшинств, а не разрабатывать решения совместно с ними. Грамотно разработанные профилактические мероприятия, признающие ответственность всего общества в возникновении проблем и учитывающие расовые и другие группы меньшинств, как первых жертв этих проблем, смо-

гут изменить данную динамику. В некоторых ситуациях мы ошибочно определяем особенности расовой принадлежности как биологические или поведенческие недостатки или приравниваем упоминание о расовой принадлежности к расизму в интерпретации результатов исследования⁷.

Написание более подробного обзора работы системы и профилактических мероприятиях на институциональном уровне требует тщательного внимания к политическим мерам и нормам, которые позволили бы предотвратить появление психических заболеваний и психологических проблем. Налоговые льготы для малоимущих семей «Earned Income Tax Credit», а также внесение изменений в законодательство о гибких рабочих графиках для родителей, занимающих низкооплачиваемые рабочие места, являются примером решения вопроса структурных факторов и возможного значительного влияния политических мер на психическое здоровье, позволяющее уменьшить негативные последствия для детей и снизить уровень психологического стресса в семьях. Государственная политика играет большую роль в предотвращении и лечении психических заболеваний. Одним из примеров влияния государственной политики является решение о расширении страхового покрытия среди населения в штате Орегон, США, приведшее к уменьшению числа случаев депрессии⁸, несмотря на отсутствие улучшений физического здоровья в течение первых двух лет.

В своей работе Kirkbride et al. подчеркивают необходимость разработки методов, которые могли бы улучшить и обогатить районы, например, посредством существующих программ их возрождения. Этот раздел является одной из самых продуманных и провокационных частей статьи, предлагая сотрудничество между сообществами и политическими деятелями для создания подходящего плана профилактики психического здоровья в рамках определенного контекста и доступных ресурсов. При расстановке приоритетов голос целевой группы должен учитываться в первую очередь, так как это позволит исследователям предусмотреть возможные нежелательные последствия и лучше соответствовать ценностям целевой группы. Такой подход также представляется более целесообразным и надежным в глазах политиков, стремящихся убедить свой электорат в реализуемости данных профилактических мер.

Авторы работы рекомендуют отдавать предпочтение профилактическим мероприятиям, способным повлиять сразу на несколько областей. К ним относятся профилак-

тические мероприятия во время дородового периода или в детстве, с целью задать правильные траектории в психическом, физическом и когнитивном направлениях. Организаторы здравоохранения также должны играть главную роль, так как их приоритеты в контексте распределения финансирования могут отличаться от наших теоретических моделей причинности и исправления нежелательных последствий. Сотрудничество между целевыми группами, исследователями и организаторами⁹, возможно, является самым надежным способом разработки и внедрения профилактических программ. Известно, что не все социальные детерминанты в одинаковой степени влияют на возникновение, развитие или ремиссию психических заболеваний, что зависит от населения и его особенностей. В связи с этим необходимо будет провести предварительную работу и созвать все заинтересованные стороны для обсуждения сотрудничества, согласования плана действий и целей.

Margarita Alegria

Departments of Medicine and Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод: Бурлакова Ольга Алексеевна, г. Лион, Франция
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Biallas RL, Rehfuess E, Stratil JM. *J Public Health Res* 2022;11:22799036 22 11 03360.
3. Gugglberger L. *Health Promot Int* 2018;33:557-60.
4. Ma GX, Shive SE, Tan Y et al. *J Adolesc Health* 2004;35:206-16.
5. Rudolph KE, Gimbrone C, Diaz I. *Epidemiology* 2021;32:336-46.
6. Spinner JR, Haynes E, Nunez C et al. *J Prim Care Community Health* 2021; 12: 21501327211003688.
7. Hardeman RR, Karbeah J. *Health Serv Res* 2020;55:777-80.
8. Baicker K, Taubman SL, Allen HL et al. *N Engl J Med* 2013;368:1713-22.
9. Cacari-Stone L, Wallerstein N, Garcia AP et al. *Am J Public Health* 2014; 104: 1615-23.

DOI:10.1002/wps.21164

Совершенствование количественной оценки социальных детерминант психического здоровья и эффективности вмешательств: необходимость оценки рисков на уровне сообществ

Keyes KM. Advancing quantitative evaluation of social determinants of mental health and intervention effects: the need for community risk assessments. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):96-97. doi: 10.1002/wps.21165

Kirkbride et al.¹ представили комплексный, подробный и глубокий обзор литературы о роли влияния социальных детерминант психического здоровья, уделив особое внимание эффективности профилактических вмешательств. Авторы предложили ряд рекомендаций, сосредоточенных на приоритетности профилактики и вмешательствах, направленных на обеспечение социальной справедливости, включая борьбу с бедностью. Их работа основана на применении строгих исследовательских моделей и тщательном контроле данных. В свою очередь, я хотел бы добавить еще одну рекомендацию: необходимость оценки рисков, возникающих на уровне сообществ.

В результатах когортных и интервенционных исследований, как правило, представлены значения отношения риска и коэффициента бета, на основании которых возможно сделать выводы об относительной величине повы-

шения или снижения риска. Однако подобные показатели в конечном итоге не предоставляют информации о том, какие факторы являются наиболее важными и какие вмешательства могут быть наиболее эффективными на уровне сообществ. Оценка риска на этом уровне предоставляет сведения о контексте и специфике конкретного сообщества, что позволяет не только определить приоритеты и реалистично оценить, какие вмешательства стоят приложенных усилий, но и выявить имеющиеся проблемы, для устранения которых необходимо разработать новые или более эффективные и масштабные меры.

Количественная оценка риска на уровне сообществ известна давно²⁻⁵, однако ее применение остается весьма ограниченным, особенно в области психиатрической эпидемиологии. Целесообразность использования такой оценки заключается в том, что она сочетает в себе показатели рас-

пространности и размера эффекта, а также принимает во внимание допущения, которые зачастую не учитываются при использовании стандартных показателей относительной величины.

В сообществах с низкой или высокой распространенностью воздействия фактора отношение риска или коэффициент бета регрессионной модели могут быть схожими. Например, среди тех, кто был подвержен воздействию, вероятность наступления определенного исхода вдвое выше по сравнению с теми, кто воздействию не подвергался. Однако влияние воздействия фактора на здоровье населения может сильно различаться при разных условиях, поэтому необходимо учитывать следующие параметры: показатель распространенности данного воздействия в популяции, ожидаемая частота возникновения эффекта среди подвергшихся воздействию фактора и количество людей, нуждающихся в помощи. Например, при редком воздействии вмешательства мы могли бы предотвратить менее 10% случаев, даже при идеально реализованном вмешательстве, устраняющем 100% воздействия. В случае частого воздействия можно было бы предотвратить около половины случаев, если устранить все воздействие фактора.

Повышение значимости вклада общественного здравоохранения при проведении количественной оценки взаимосвязи между воздействием и исходом будет способствовать тому, что специалисты в данной области станут уделять большее внимание разработке вмешательств для наиболее распространенных воздействий, включая многие из социальных детерминант, рассмотренных в работе Kirkbride et al. Вмешательства с более низкой эффективностью будут иметь большую значимость в случае часто встречающихся факторов риска по сравнению с вмешательствами, обладающими высокой эффективностью, но реализуемыми для редких факторов риска. Так, Kirkbride et al. ссылаются на систематический обзор о связи между социально-экономическим статусом и психическим здоровьем детей и подростков⁶. В обзоре сообщается, что разница в распространенности расстройств между людьми с высоким и низким социально-экономическим статусом варьировала от 8,9% и 13,2% по нижней границе предела и до 15,9% и 33,4 % по верхней границе соответственно. Хотя соотношение рисков в нижней и верхней границах одинаково, последствия для здоровья значительно отличаются. По нашим оценкам, устранение бедности может привести к сокращению около 10% заболеваний в наименее благоприятном случае, и около 20% – в два раза больше – в наиболее благоприятном случае. Принимая во внимание меры по сокращению уровня нищеты и бедности среди семей с несовершеннолетними детьми (включая переводы денежных средств), метаанализ которых показал отношение шансов в 0,72 касательно возникновения аффективных и тревожных расстройств среди подростков⁷, мы можем смоделировать ожидаемое влияние масштабирования этих мер с точки зрения потенциального воздействия на общественное здравоохранение, учитывая их долю в населении.

Повышенное внимание к оценке рисков на уровне сообществ также обеспечит более строгий подход к определению вмешательств. Одна из рекомендаций Kirkbride et al. посвящена укреплению причинно-следственных связей в исследованиях социальных детерминант психического здоровья. Широко используемые оценки часто содержат гипотетические контрфактические или потенциальные предположения, которые затрудняют интерпретацию. Например, соотношение рисков, полученное по данным когортного исследования, сравнивающего заболеваемость депрессией среди людей, живущих в условиях бедности и вне ее, анализирует два сценария: потенциальный исход депрессии, если бы все население жило в бедности, и потенциальный исход депрессии, если бы бедность была полностью устранена. Хотя такие меры полезны для этиологической идентификации и проработки, они не имеют прямого отношения к общественному здравоохранению, поскольку вмешательство, направленное на искоренение бедности, к сожалению, скорее мыслительный эксперимент, чем реальность. Напро-

тив, эффекты целевого вмешательства, учитывающего риски на уровне сообщества⁸, позволяют оценить долю тех последствий, которые можно было бы предотвратить, если бы мы смогли снизить воздействие факторов риска. Тем не менее, мы можем сформулировать вопрос, чтобы оценить, какую долю случаев депрессии можно было бы предотвратить, если снизить уровень бедности.

Подобные исследования, определяющие общее влияние воздействия на общество и рассматривающие потенциальное воздействие вмешательств в рамках данного процесса, могут объединить эпидемиологию и прикладную науку. Как отмечают Kirkbride et al. и другие⁹, масштабированность вмешательств, которые, по представленным данным, эффективно работают, является основным препятствием для укрепления психического здоровья населения. Оценка воздействия на уровне сообществ может стать дополнительным аналитическим обоснованием для таких утверждений.

Распространенная критика оценки риска на уровне сообществ заключается в том, что она зависит от определенного контекста и будет меняться в зависимости от места и времени. Но именно в этом и заключается смысл данной оценки. В реальности мы оцениваем риск и осуществляем вмешательство в конкретных условиях. Оценка риска на уровне сообществ также позволяет убедиться в том, что наше понимание величины эффекта и воздействия вмешательства, включая относительные показатели, связано со временем, поскольку то, что является сильным воздействием в один момент времени, может перестать быть таковым в другое: меняются сами факторы риска и их распространенность.

Мы знаем, что универсальность эффектов воздействия и вмешательств в зависимости от времени и местоположения является важным аспектом общественного здравоохранения, однако обсуждение данных концепций часто сводится к нескольким предложениям в конце наших статей. Оценка риска на уровне сообществ позволяет интегрировать знания о специфических особенностях контекста в научную деятельность. Существуют обстоятельства, при которых у нас недостаточно информации о воздействии факторов риска или распространенности их последствий, чтобы надежно оценить данный риск для сообщества. В таких случаях целесообразно провести предварительный эпидемиологический мониторинг, прежде чем реализовывать конкретные вмешательства, чтобы свести к минимуму непредвиденные последствия и неэффективное использование ресурсов.

Несмотря на большую ценность оценки риска на уровне сообществ, как и все другие показатели, она может быть неправильно использована или неверно интерпретирована. Кроме того, факторы риска часто действуют синергетически, поэтому такие показатели, как доля добавочного популяционного риска, в сумме могут превышать 100%. Тем не менее, включение оценки факторов риска на уровне сообществ более ясно выявит синергию между имеющимися факторами риска. Если же учитывать лишь относительные показатели взаимодействия (например, коэффициенты бета взаимодействия, стратифицированный риск и отношение шансов), их синергическое влияние на психическое здоровье населения остается менее изученным.

В заключение можно сказать, что Kirkbride et al. представили обширный и тщательный обзор, который сыграл значительную роль в данной области науки. Все мы, ученые и исследователи, должны разрабатывать вмешательства, направленные на изучение социальных детерминант здоровья на разных уровнях, используя подход, основанный на социальной справедливости. Этим усилиям будет способствовать признание различий в воздействии и эффектах вмешательств в разных контекстах и условиях, а также их количественное моделирование с помощью инструментов, разработанных в эпидемиологии. Наша эффективность зависит от точности полученных нами показателей. В дополнение к строгому дизайну исследований мы должны достоверно оценить риски на уровне сообществ, чтобы добиться максимальных изменений.

Katherine M. Keyes

Columbia University, New York, NY, USA

Перевод: Лановая Алеся Михайловна, г. Москва

Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride J, Anglin D, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Doll R. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1951;7(1 Spec. No.):39-50.
3. Levin ML. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1953;9:531-41.

4. Poole C. *Ann Epidemiol* 2015;25:147-54.
5. Wacholder S. *Epidemiology* 2005;16:1-3.
6. Reiss F. *Soc Sci Med* 2013;90:24-31.
7. Zaneva M, Guzman-Holst C, Reeves A et al. *J Adolesc Health* 2022;71:147-56.
8. Westreich D. *Am J Epidemiol* 2014;179:797-806.
9. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.

DOI:10.1002/wps.21165

Изменение характера труда в XXI веке как социальная детерминанта психического здоровья

Kawachi I. The changing nature of work in the 21st century as a social determinant of mental health. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):97-98. doi: 10.1002/wps.21166

Многочисленные литературные источники отмечают связь между психосоциальными факторами, связанными с работой, и проблемами психического здоровья. К таким психосоциальным факторам относятся: повышение производственной нагрузки, несоответствие затраченных усилий полученному вознаграждению, корпоративная дискриминация, длительный рабочий день, отсутствие гарантий занятости, посменная работа, домогательство, насилие и буллинг на рабочем месте¹⁻⁴. При этом необходимо отметить, что последствия изменения характера труда в XXI веке для психического здоровья населения изучены недостаточно.

Классическая модель рабочего стресса отражает роль трудовых задач (например, сочетание чрезмерных психологических затрат при недостаточном уровне автономии), но не показывает более широкой картины происходящего с сотрудником на рабочем месте в эпоху глобализации, автоматизации и появления альтернативных форм работы (например, проектная или частичная занятость). В данном отношении показательными являются три тенденции: контроль работы с помощью цифровых технологий, требование соблюдать дедлайны и графики работы «точно в срок», привлечение к решению текущих задач аутсорсинговых, внештатных и краткосрочных сотрудников («фиссуринг»). Каждая из перечисленных тенденций представляет собой потенциальный фактор риска для психического здоровья населения.

Цифровой контроль за сотрудниками на рабочих местах получил широкое распространение в некоторых странах. Он включает устройства слежения, которые носят сотрудники складов Amazon («центров выполнения заказов») для контроля выполнения ежедневной нормы труда, а также программы мониторинга, установленные на стационарных компьютерах сотрудников, работающих удаленно во время пандемии.

Одной из наиболее контролируемых профессий в США являются грузоперевозки, где занято около 3 миллионов водителей. Водители грузовиков подвержены высокому риску возникновения проблем с психическим здоровьем из-за чрезмерной продолжительности рабочего дня, недостатка сна и социальной изоляции⁵. С момента дерегулирования отрасли грузоперевозок в США в 1980-х годах водители также столкнулись с низкой заработной платой, вызванной переходом от окладной к сдельной оплате. Им платят за пройденные мили, а не за часы, проведенные в пробках или в ожидании погрузки и разгрузки товара. В результате перехода на сдельную оплату труда заработная плата дальнотойщиков снизилась на 44% в период с 1977 по 1995 год⁵.

Чтобы заработать на жизнь, водители вынуждены проводить больше времени в дороге, что повышает риск аварий. В качестве ответной меры законодательство в 1997 году обязало устанавливать электронные регистраторы на всех грузовиках. Данные устройства помогли обеспечить со-

блюдение правил «продолжительности рабочего дня» в сфере грузоперевозок, согласно которым дальнотойщики могут находиться за рулем не более одиннадцати часов в день, после чего они должны обязательно делать перерыв на отдых. Однако, несмотря на улучшение соблюдения ограничений по времени работы, введение цифрового контроля парадоксальным образом увеличило количество аварий, поскольку водители стали превышать скорость, чтобы компенсировать потерю производительности труда⁶.

Если говорить об автономности работников, то те же устройства учета рабочего времени оснащаются дополнительными функциями, которые позволяют работодателям контролировать работу водителя в таких вопросах, как расход топлива, частота смены полосы движения и соблюдение маршрута. Это не связано с соблюдением правил безопасности, а направлено на повышение эффективности и максимальной производительности.

Концепция планирования «точно в срок» первоначально возникла как стратегия управления в производственном секторе для согласования поставок сырья с графиком производства. Впоследствии она распространилась на розничную торговлю и сферу услуг, где работодатели используют ее для управления расходами на оплату труда, составляя график работы сотрудников в зависимости от колебаний потребительского спроса. Например, если менеджер магазина ожидает повышенную загруженность в преддверии государственного праздника, расписание может быть обновлено на месте, и дополнительных сотрудников попросят выйти на работу.

В условиях планирования рабочего процесса «точно в срок» сотрудники, как правило, получают свои графики заблаговременно, но их смены могут быть изменены или отменены в последнюю минуту. Работодатели могут назначать работников по запросу, не гарантируя, что для них найдется работа. По данным американского исследования использования рабочего времени, 45% наемных работников старше 15 лет получают график менее чем за месяц, а 20% – менее чем за неделю⁷.

Ненормированный и непредсказуемый рабочий день не только затрудняет уход за детьми, посещение школы или выполнение дополнительной работы, но и приводит к нестабильности доходов работников с почасовой оплатой труда. В свою очередь, непостоянный рабочий день ставит под угрозу доступ ко многим программам социальной защиты (например, программам продовольственной помощи в США), которые требуют минимального количества рабочих часов в неделю. Исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что у работников с непостоянным графиком занятости значительно повышен риск развития депрессивных симптомов⁸.

Третьим примером изменения характера труда является «фиссуринг» – расщепление производственных процессов, под которым понимается управленческая практика переда-

чи на аутсорсинг тех подразделений организации, которые не относятся к «ключевым компетенциям» компании⁹. Например, большинство специалистов по уборке, работников прачечных и кухни в гостиничном бизнесе не являются сотрудниками отелей, а представляют собой «независимых подрядчиков», нанятых сторонними компаниями. Отделы обслуживания клиентов крупных корпораций были переданы сторонним компаниям, которые, в свою очередь, нанимают целую армию независимых подрядчиков для выполнения подобной работы. Независимый подрядчик отвечает за приобретение имущества, необходимого для выполнения работы (оборудование для домашнего офиса, включая компьютер, гарнитуру и выделенную телефонную линию), и должен оплачивать расходы на обучение, чтобы стать представителем службы поддержки клиентов корпорации с известным брендом, а также вносить ежемесячную плату за использование цифровой платформы, которая соединяет его с клиентами.

В то же время статус независимого подрядчика означает, что работник не получает никаких преимуществ наемного работника, таких как пенсия или медицинское страхование. Таким внештатным работникам обычно платят только за время, потраченное на ответы на звонки клиентов, а не за часы, проведенные в ожидании звонков.

По имеющимся оценкам, каждый пятый человек в США работает по найму, включая гостиничный и ресторанный бизнес, сферы телефонной связи и медицинское обслуживание на дому, а также специалистов по уборке, охранников и работников кафе быстрого питания.

Изучение условий труда как социальной детерминанты открывает возможности для проведения более широкого спектра мер по улучшению психического здоровья населения. Например, изменения законов по защите прав, благосостояния и безопасности работников. В связи с чем возникает вопрос: какова роль корпораций и работодателей в возникновении психического неблагополучия и каков потенциал вмешательств, политики и нормативных актов, направленных на укрепление психического здоровья на рабочем месте? Предприятиям (и акционерам) выгодно требовать от работников максимальной производительности за

счет низкой оплаты, длительного рабочего дня, непредсказуемого графика, цифрового наблюдения и перекладывания расходов по ведению своего бизнеса на плечи работников. Потребители также выигрывают от снижения цен, но во многих случаях потребители – это те же работники, которых эксплуатирует эта система.

Настало время задуматься об изменении характера труда в XXI веке как о важной социальной детерминанте психического здоровья и приложить значительные усилия для разработки мероприятий, направленных на снижение влияния этого фактора.

Ichiro Kawachi

Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

Перевод: Лановая Алеся Михайловна, г. Москва

Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Stansfeld S, Candy B. Scand J Work Environ Health 2006;32:443-62.
2. Niedhammer I, Bertrais S, Witt K. Scand J Work Environ Health 2021;47:489-508.
3. van der Molen HF, Nieuwenhuijsen K, Frings-Dresen MHW et al. BMJ Open 2020;10:e034849.
4. Mikkelsen S, Coggon D, Andersen JH et al. Eur J Epidemiol 2021;36:479-96.
5. Levy K. Data driven. Truckers, technology, and the new workplace surveillance. Princeton: Princeton University Press, 2023.
6. Scott A, Balthrop A, Miller JW. J Oper Manag 2021;67:152-81.
7. Guyot K, Reeves RV. Unpredictable work hours and volatile incomes are long-term risks for American workers. Brookings, August 18, 2020.
8. Lee HE, Kawachi I. Saf Health Work 2021;12:351-8.
9. Weil D. The fissured workplace. Why work became so bad for so many and what can be done to improve it. Cambridge: Harvard University Press, 2014.

DOI:10.1002/wps.21166

Приоритетные направления работы с социальными детерминантами в области профилактики психических расстройств

O'Donoghue B. Some priorities in targeting social determinants to achieve prevention of mental disorders. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):98-99. doi: 10.1002/wps.21167

Kirkbride et al.¹ в своей работе представили убедительные доказательства наличия причинно-следственной связи между социальными детерминантами и ухудшением психического здоровья. Количество, многогранность и распространенность данных детерминант могли бы привести к тому, что перспектива решения проблемы неравенства и несправедливости была бы безысходной. Однако авторы оставляют нам надежду и внушают оптимизм, приводя в своей работе примеры вмешательств на уровне семьи, школы, района или сообщества, которые оказались эффективными для первичной профилактики. Кроме того, авторами предложены семь ключевых рекомендаций для специалистов, организаторов и исследователей по профилактике и снижению уровня проблем с психическим здоровьем, возникающих вследствие воздействия социальных детерминант. Приведенные рекомендации требуют дальнейшего обсуждения. Я хотел бы сосредоточить свое внимание на следующих двух рекомендациях: приоритет вмешательств, обеспечивающих позитивные результаты в нескольких областях, и использование концепции каузальной архитектуры в психиатрической эпидемиологии.

Kirkbride et al. предлагают оценивать показатели психического здоровья при внедрении государственной политики, а также программ и мероприятий, направленных на работу с социальными факторами риска. Подобное исследование было бы весьма содержательным и полезным. Однако, несмотря на возможность реализации, оно требует существенных изменений в методологии, включая построение и поддержание сотрудничества между представителями различных специальностей, учреждений и отделов. Преимущество такой работы будут взаимовыгодными для всех заинтересованных сторон, поскольку принесут результаты в сфере образования, занятости, жилищного строительства, а также снижение контактов с системой уголовного судопроизводства. Эта деятельность также предполагает, что клиницисты и исследователи в области психического здоровья будут играть определенную роль в защите своих интересов на правительственном уровне, поскольку любая политика, затрагивающая важные социальные детерминанты, будет иметь последствия для психического здоровья на уровне всего населения. Однако клиницисты уже испытывают чрезмерную нагрузку из-за высокой распространенности психических расстройств, а исследователям необхо-

димо постоянно работать в условиях жесткой конкуренции за получение грантов и стипендий. Реализация подобного подхода требует времени, и непосредственно оценить его преимущества может быть непросто в настоящий момент. Поэтому усилия, которые потребуют временных затрат на установление междисциплинарного сотрудничества и продвижение концепции, должны быть одобрены органами власти и учреждениями, присуждающими гранты и стимулирующими выплаты (что уже встречается на практике).

Kirkbride et al. предлагают использовать в психиатрической эпидемиологии концепцию каузальной архитектуры, поскольку это позволит определить закономерности между одним или несколькими факторами воздействия и развитием заболеваний. Такой подход может привести к выявлению корректируемых факторов риска, а также к определению целей для дальнейших вмешательств. Механизмы, при помощи которых социальные детерминанты вносят вклад в развитие психических расстройств, вероятно, являются комплексными и в то же время индивидуальными. Например, механизм социальных детерминант включает не только травматический опыт человека, столкнувшегося с неблагоприятными условиями и жестоким обращением в детстве, но и то, каким образом человек получает поддержку (или не получает ее) со стороны своей семьи и близких, а также со стороны правовых или медицинских учреждений². Другим примером является взаимосвязь между низким уровнем дохода и сниженным психическим здоровьем, поскольку помимо отсутствия непосредственно материальных ресурсов, социально-экономические условия, психологическое мировосприятие и самооценка могут привести к более высокому риску возникновения психических расстройств³.

Еще один ключевой аспект применения концепции каузальной архитектуры заключается в репрезентативности выборки. Как справедливо отмечают авторы, в странах с низким и средним уровнем дохода наблюдается недостаточное количество исследований, несмотря на то, что в них проживает более 80% населения мира⁴. В последнее время предпринимаются попытки провести надежные с методологической точки зрения эпидемиологические исследования в странах Глобального Юга. В одном из таких исследований было обнаружено, что заболеваемость психозами в отсутствие лечения в Северном Тринидаде в три раза выше по сравнению с округом Канчипурам в Индии и Ибаданом в Нигерии⁵. Показатель заболеваемости в Северном Тринидаде (59,1 на 100 000 человек) занял бы третье место, если бы был учтен в предыдущем метаанализе, включавшем 44 показателя заболеваемости психотическими расстройствами в мире⁶. В последние годы в Тринидаде заметно выросло употребление психоактивных веществ, а также уровень насилия и преступности в обществе. Отсюда следует, что в данных условиях потенциал первичной профилактики психотических расстройств посредством воздействия на социальные детерминанты может быть особенно высок.

Стоит также рассмотреть, какую долю психических расстройств могут предотвратить вмешательства, направленные на социальные детерминанты. По последним оценкам, почти 38% составляет популяционная доля людей, которые столкнулись с неблагоприятными условиями в детстве, чуть менее 10% – доля людей, употребляющих каннабис при шизофрении, а доля тех, кто был подвергнут сексуаль-

ному насилию в детстве и страдает депрессией во взрослом возрасте, составляет 13,4%⁷. Это подтверждает заявление Kirkbride et al. о необходимости полной интеграции социальных детерминант в биопсихосоциальную модель психического здоровья. Также подчеркивается, что стратегии первичной профилактики, направленные на социальные детерминанты, могут снизить риск заболеваемости психическими расстройствами, но не устранить их полностью. Принимая это во внимание, Kirkbride et al. сосредоточились на первичной профилактике, однако и для методов вторичной профилактики социальные детерминанты могут стать основой для усовершенствования и развития.

В целях обеспечения равномерного распределения ресурсов при реализации вторичной профилактики можно определять источники ресурсов и финансирования на основе территориальной представленности конкретных социальных детерминант, таких как социальная депривация, разобщенность, численность мигрантов и этнических меньшинств. Доказано, что частота психотических расстройств может быть достоверно спрогнозирована на основе распространенности социальных детерминант в определенных географических районах на основе данных переписи населения⁸. Тем не менее, большинство учреждений, оказывающих помощь в сфере психического здоровья, по-прежнему финансируются из расчета на душу населения. Существуют также проблемы неравенства и ограниченности доступа к лечению для определенных групп населения. К примеру, в Великобритании представители национальных и этнических меньшинств с меньшей вероятностью направляются на психологические консультации или получают их⁹. Подобное неравномерное распределение ресурсов и трудности с доступом к услугам необходимо устранять наряду с реализацией мер по первичной профилактике.

Brian O'Donoghue

Department of Psychiatry, University College Dublin, Dublin, Ireland

Перевод: Лановая Алеся Михайловна, г. Москва
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. McKay MT, Kilmartin L, Meagher A et al. *J Psychiatr Res* 2022;156:268-83.
3. Eibner C, Sturm R, Gresenz CR. *J Ment Health Policy Econ* 2004;7:167-75.
4. Bastien RJ, Ding T, Gonzalez-Valderrama A et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:523-36.
5. Morgan C, Cohen A, Esponda GM et al. *JAMA Psychiatry* 2023;80:40-8.
6. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB et al. *Lancet Public Health* 2019;4:229-44.
7. Dragioti E, Radau J, Solmi M et al. *Mol Psychiatry* 2022;27:3510-9.
8. McDonald K, Ding T, Ker H et al. *Br J Psychiatry* 2021;219:383-91.
9. Harwood H, Rhead R, Chui Z et al. *Psychol Med* 2023;53:1084-95.

DOI:10.1002/wps.21167

Деконструкция социальных детерминант психического здоровья

Gureje O. Deconstructing the social determinants of mental health. *World Psychiatry*. 2024 Feb;23(1):99-100. doi: 10.1002/wps.21168

Социальные факторы, с одной стороны, могут способствовать развитию психических заболеваний, а с другой – способствовать выздоровлению¹. Образ жизни людей, место и условия их проживания, включая доступность пита-

ния, жилья и отдыха, а также характер взаимоотношений с окружающими оказывают прямое влияние на эмоциональное состояние и модели поведения.

Поскольку человек по своей природе существо социаль-

ное, для большинства людей благополучие зависит от социального окружения, в котором они живут. Важно отметить, что в исследованиях пытаются разделить компоненты окружающей среды и сосредоточиться на конкретных ее элементах. Однако реальность такова, что ни один социальный фактор не может оказывать влияние на здоровье, в том числе психическое, в отрыве от других факторов. Действительно, в бедных или малоимущих сообществах, где условия жизни связаны с многочисленными лишениями и проблемами социального, физического и психического здоровья, передающимися из поколения в поколение², роль определенного социального фактора в возникновении и течении психического заболевания трудно определить однозначно. Поэтому необходимо признать наличие этой концептуальной проблемы: хотя отдельные факторы действительно требуют внимания, их воздействие не происходит изолированно.

Как отмечается в статье Kirkbride et al., имеющиеся данные свидетельствуют о том, что связь между социальными факторами и психическими заболеваниями редко бывает прямой, даже если речь идет о таких очевидных факторах, как нищета и неблагоприятное экономическое положение. Кроме того, большая часть данных о связи социальных факторов с психическим здоровьем была получена в исследованиях, проведенных в странах Глобального Севера. Более широкое изучение различных социальных, экономических и культурных условий, вероятно, позволит нам глубже понять суть проблемы. Несмотря на растущий интерес к этой теме на Глобальном Юге³, необходимо проведение исследований влияния социальных факторов на психическое здоровье в странах с низким и средним уровнем дохода.

Социальные факторы существуют и проявляются в рамках культурного контекста и традиций общества. Несмотря на неопределенную взаимосвязь между гендерным равенством и гендерной структурой распределения некоторых психических расстройств, важную роль в данной проблематике играет именно культурная среда. Так, положение женщин, обусловленное определенными культурными и традиционными особенностями, приводящими к гендерному неравенству, может оказывать влияние на распределение психических расстройств. Культурные различия могут наблюдаться и среди отдельных семей, между поколениями, а также в правилах ведения домашнего хозяйства.

Некоторые социальные факторы достаточно быстро трансформируются, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, что привносит дополнительный элемент сложности в изучение взаимосвязи между социальными факторами и здоровьем, включая психическое здоровье. Во многих странах традиционный состав семьи меняется с расширенного на нуклеарный, меняется и положение пожилых людей. Некоторые из этих изменений вызваны экономическими условиями, а также непрерывной, а иногда и непредвиденной урбанизацией. В этих условиях отток молодежи в мегаполисы приводит к тому, что многие пожилые люди остаются за пределами города в деревнях, что повышает риск их изоляции и одиночества⁴. Для таких пожилых людей сельская жизнь больше не является прибежищем безмятежности и покоя, а скорее провоцирует чувство покинутости и оторванности от близких.

Интерпретация взаимосвязи между социальными факторами и психическими заболеваниями еще больше осложняется различиями в объективных и субъективных оценках. Неоднозначность выводов о связи между низким доходом и распространенности психических расстройств может быть связана с тем, что именно относительная, а не абсолютная бедность является предиктором психических заболеваний при учете других факторов⁵. Аналогичная оговорка требуется и при интерпретации связи между субъективным или относительным социальным статусом и психическим здоровьем⁶. Действительно, можно утверждать, что именно на данном основании был сформулирован парадоксальный вывод многих демографических исследований о

более низкой распространенности психических расстройств в бедных странах по сравнению с богатыми. Вероятно, значение, которое конкретный исследователь придает социальному фактору или обстоятельству, отчасти определяет механизмы преодоления и адаптации, которые могут быть использованы для устранения действия неблагоприятных факторов и других проблем, угрожающих психическому здоровью.

Социальные факторы вносят равнозначный вклад как в процесс возникновения психических расстройств, так и в их разрешение. В периоды ухудшения состояния основным источником поддержки для человека является именно семья. Состав и размер семьи определяются культурой и имеют значение для оказания непосредственной помощи человеку, когда он в ней нуждается. В некоторых сообществах соответствующая сеть социальных связей может также включать внесемейные объединения, такие как группы в местах богослужения или на рынках⁷.

Хотя такие социальные группы могут создавать определенные риски для психического здоровья человека, однако также они могут быть полезны для оказания различных видов поддержки, материальной или эмоциональной, которая помогает нивелировать последствия неблагоприятных факторов. Перевешивают ли риски для психического здоровья человека, создаваемые определенной социальной средой, потенциальные преимущества, зависит от сложного взаимодействия целого ряда социальных и культурных факторов.

Какова роль понимания социальных детерминант для психических заболеваний при планировании научно обоснованных вмешательств? Понимание нейробиологии психических заболеваний остается по-прежнему недостаточным, несмотря на большие достижения в области исследования мозга. Профилактика и лечение психических расстройств все еще опираются на поверхностные биопсихосоциальные инструменты, которые не способны обеспечить контекстный подход. В связи с этим очевидно, что по мере стремления к более широкому и глубокому пониманию социальных факторов психического здоровья⁸ важным направлением должна стать разработка вмешательств, включающих предварительную подготовку с учетом конкретных условий жизни людей. Такая мера может стать ценным дополнением к комплексным стратегиям, направленным на укрепление и профилактику психического здоровья⁹.

Oye Gureje

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Neuroscience and Substance Abuse, Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

Перевод: Лановая Алеся Михайловна, г. Москва
Редактура: Москвитина Ульяна Сергеевна, г. Белгород

Библиография

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA et al. *Lancet* 2017;389:951-63.
3. Lund C. *Soc Sci Med* 2014;111:134-6.
4. Gureje O. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e168.
5. Lund C, Breen A, Flisher AJ et al. *Soc Sci Med* 2010;71:517-28.
6. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH et al. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1400-8.
7. Axinn WG, Ghimire DJ, Williams NE et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1537-45.
8. Jeste DV, Pender VB. *JAMA Psychiatry* 2022;79:283-4.
9. Jenkins R, Gureje O. In: Tasman A, Riba MB, Alarcon RD et al (eds). *Tasman's psychiatry*. Cham: Springer, 2023:1-30.

DOI:10.1002/wps.21168

Практическая и экономическая эффективность онлайн-историй о восстановлении в улучшении качества жизни людей с непсихотическими психическими расстройствами: прагматическое рандомизированное контролируемое исследование

Mike Slade^{1,2}, Stefan Rennick-Egglestone¹, Rachel A. Elliott³, Chris Newby⁴, Clare Robinson⁵, Sean P. Gavan³, Luke Paterson³, Yasmin Ali¹, Caroline Yeo^{1,6}, Tony Glover⁷, Kristian Pollock⁸, Felicity Callard⁹, Stefan Priebe¹⁰, Graham Thornicroft¹¹, Julie Repper¹², Jeroen Keppens¹³, Melanie Smuk¹⁴, Donna Franklin¹⁵, Rianna Walcott¹⁶, Julian Harrison¹⁵, Roger Smith¹⁵, Dan Robotham¹⁷, Simon Bradstreet¹⁸, Steve Gillard¹⁹, Pim Cuijpers^{20,21}, Marianne Farkas²², Dror Ben Zeev²³, Larry Davidson²⁴, Yasuhiro Kotera^{1,25}, James Roe²⁶, Fiona Ng¹, Joy Llewellyn-Beardsley¹, on behalf of the NEON study group

¹School of Health Sciences, Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK; ²Faculty of Nursing and Health Sciences, Health and Community Participation Division, Nord University, Namsos, Norway; ³Manchester Centre for Health Economics, Division of Population Health, Health Services Research & Primary Care, University of Manchester, Manchester, UK; ⁴School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁵Centre for Evaluation and Methods, Wolfson Institute of Population Health, Pragmatic Clinical Trials Unit, Queen Mary University of London, London, UK; ⁶Department of Architecture and Built Environment, Faculty of Engineering, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁷DRT Software, Nottingham, UK; ⁸School of Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁹School of Geographical & Earth Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹⁰Unit for Social and Community Psychiatry, East London NHS Foundation Trust, London, UK; ¹¹Centre for Implementation Science and Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹²ImROC, Nottingham, UK; ¹³Department of Informatics, King's College London, London, UK; ¹⁴Centre for Genomics and Child Health, Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, UK; ¹⁵NEON Lived Experience Advisory Panel, Nottingham, UK; ¹⁶Black Communication and Technology Lab, Department of Communication, University of Maryland, College Park, MD, USA; ¹⁷McPin Foundation, London, UK; ¹⁸Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹⁹School of Health Sciences, City, University of London, London, UK; ²⁰Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²¹International Institute for Psychotherapy, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania; ²²Center for Psychiatric Rehabilitation, College of Health and Rehabilitation Sciences, Boston University, Boston, MA, USA; ²³School of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA; ²⁴Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA; ²⁵Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, Osaka, Japan; ²⁶National Institute for Health and Care Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands, University of Nottingham, Nottingham, UK

Широко доступны истории из первых рук, описывающие опыт восстановления после декомпенсации психических заболеваний. Появляющиеся данные говорят о том, что взаимодействие с историями восстановления психического здоровья может принести пользу людям, испытывающим проблемы с ментальным здоровьем, но пока не проводилось никаких рандомизированных контролируемых исследований. Мы разработали the Narrative Experiences Online (NEON) Intervention, веб-приложение, которое представляет собой самоуправляемую систему доступа к рекомендациям к коллекции записанных историй восстановления психического здоровья (N=659). Мы изучили вопрос о том, был ли доступ к программе NEON полезен для взрослых, испытывающих проблемы с психическим здоровьем непсихотического уровня, проведя прагматическое рандомизированное исследование со стандартной помощью в качестве контрольного условия. Первичной конечной точкой была оценка качества жизни на 52-й неделе по Короткому манчестерскому опроснику качества жизни (Manchester Short Assessment, MANSA). В качестве вторичных исходов на 52-й неделе оценивались уровень психологического стресса, способность к положительной оценке возможностей, чувство самодостаточности и наличие жизненных устремлений. В период с 9 марта 2020 года по 26 марта 2021 года мы набрали 1023 участника со всей Англии (целевой показатель, основанный на анализе мощности, составил 994), из которых 827 (80,8%) были белыми британцами, 811 (79,3%) были женщинами, 586 (57,3%) были трудоустроены и 272 (26,6%) безработными. Средний возраст составил 38,4±13,6 лет. Расстройства настроения и/или тревога (N=626, 61,2%) и расстройства, связанные со стрессом (N=152, 14,9%), были наиболее распространенными расстройствами. На 52-й неделе наш анализ терапевтической интервенции выявил значительную разницу с поправкой на исходный уровень в 0,13 (95% CI: 0,01–0,26, p=0,041) балла MANSA между группами интервенции и контрольной группой, что соответствует среднему изменению на 1,56 балла по шкале на участника. Это указывает на улучшение качества жизни вследствие интервенции. Мы также обнаружили значимую разницу с поправкой на исходный уровень в 0,22 (95% CI: 0,05–0,40, p=0,014) между группами в баллах по подшкале «наличие смысла» Опросника смысла жизни Meaning in Life Questionnaire, что соответствует среднему изменению на 1,1 балла по шкале на каждого участника. Мы обнаружили дополнительный прирост в 0,0142 года жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years, QALYs) (95% доверительный интервал: от 0,0059 до 0,0226) и дополнительное увеличение затрат на 178 фунтов стерлингов (95% доверительный интервал: от 154 до 455 фунтов стерлингов) на одного участника, что привело к увеличению коэффициента экономической эффективности на 12 526 фунтов стерлингов на QALY по сравнению с обычным уходом. Это было ниже порогового значения в 20 000 фунтов стерлингов за QALY, используемого Национальной службой здравоохранения Англии, что указывает на то, что новый подход будет способствовать большей экономической эффективности использования ресурсов службы здравоохранения. В анализе подгрупп, включающем участников, которые на начальном этапе пользовались услугами специалистов в области психического здоровья, интервенция снизила затраты (-98 фунтов стерлингов, 95% достоверный интервал: от 606 до 309 фунтов стерлингов), так и улучшило QALYs (0,0165, 95% доверительный интервал: от 0,0057 до 0,0273) на одного участника по сравнению с обычным лечением. Мы пришли к выводу, что NEON является эффективным и рентабельным подходом для людей с психическими расстройствами непсихотического уровня.

Ключевые слова: NEON Intervention, история восстановления, проблемы с психическим здоровьем, цифровое здоровье, качество жизни, смысл в жизни, прожитый опыт повествования

Slade M, Rennick-Egglestone S, Elliott RA, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of online recorded recovery narratives in improving quality of life for people with non-psychotic mental health problems: A pragmatic randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2024;23(1):101-112. doi:10.1002/wps.21176

Повествования, описывающие личный опыт проблем с психическим здоровьем, широко используются в здравоохранении и других общественных сферах¹, в том числе при профессиональном обучении² и в качестве ресурса на сеансах психотерапии³. Они являются одним из центральных компонентов национальных кампаний по уменьшению стигматизации в области психического здоровья⁴, где они использовались в качестве масштабируемого механизма для создания восприятия социального контакта с людьми, которые испытывали проблемы с психическим здоровьем⁵.

Записанные описания восстановления (Record Recovery Narratives, RRN) относятся к конкретной категории повествований о психическом здоровье, которые описывают восстановление после декомпенсации психического расстройства⁶. Они широко доступны для общедоступности⁷, либо по отдельности, либо в коллекциях, объединенных общей темой, таких как книги, предназначенные для создания надежды через истории, описывающие восстановление после декомпенсации состояния⁸. Они широко используются для содействия восстановлению психического здоровья⁹. Для многих рассказчиков вселение надежды в других стало мотивацией для публикации своего повествования о восстановлении¹⁰. Вместе с тем, хотя выгоды для рассказчиков от публичного обсуждения собственного опыта хорошо известны¹¹, польза для получателей этих повествований недостаточно изучена.

В рамках шестилетней научно-исследовательской программы (2017–2023 годы) исследование Narrative Experience Online (NEON) изучало, может ли доступ к онлайн-коллекции RRN принести пользу людям, в настоящее время испытывающим проблемы с психическим здоровьем, и заботящимся о них людям. Это включало в себя разработку и оценку NEON Intervention, цифровое терапевтическое решение в формате веб-приложения, которое предоставляет доступ к коллекции из 659 RRN¹².

Теоретической основой NEON Intervention послужила модель NEON Impact, разработанная на основе систематического обзора, интервью и экспериментальных данных^{13–16}. В рамках данной модели ожидаемая польза от доступа к RRN заключается в повышении качества жизни за счет усиления чувства надежды, формирования связей, расширения прав и возможностей, обретения смысла в жизни, появления инициативы в поведении, направленного на поиск помощи, иобучению полезным поведенческим моделям. Возможные неблагоприятные последствия включают эмоциональную нагрузку от столкновения с трудным опытом, описанным в RRN, и подражание вредному поведению рассказчика. Когда мы разрабатывали NEON Intervention, мы выбрали стратегии безопасности для минимизации известных вредных факторов, опираясь на жизненный опыт и научные рекомендации¹².

В данной работе мы сообщаем о прагматичном рандомизированном контролируемом исследовании NEON Intervention в параллельных группах по всей Англии, цель которого состояла в том, чтобы выяснить, приносит ли получение онлайн-RRN в дополнение к обычной медицинской помощи пользу людям с проблемами с ментальным здоровьем. Основной целью исследования была оценка эффективности NEON Intervention в улучшении качества жизни по сравнению со стандартной помощью. Второстепенными целями были: а) оценить эффективность NEON Intervention в укреплении чувства надежды, собственных сил и возможностей, а также в снижении психологического стресса по сравнению с обычной помощью; б) оценить экономическую эффективность NEON Intervention по сравнению со стандартной помощью с точки зрения медицинского и социального обеспечения; в) определить, варьировались ли эффективность и рентабельность в зависимости от предыдущего использования ресурсов здравоохранения; и д) понять, как использовалось приложение самими пользователями.

Участники были случайным образом распределены для получения немедленного (группа интервенции) или отсроченного на 52 недели (контрольная группа) доступа к интервенции и не ослеплялись в процессе распределения по

группам для распределения лечения из-за характера вмешательства и продолжали получать свою стандартную помощь. Основная цель и вторичные цели а) и б) были оценены в ходе наблюдения продолжительностью 52 недели, и их оценки были проанализированы с поправкой на исходные значения.

МЕТОДЫ

Обзор исследования

Мы получили этическое одобрение на проведение исследования от Центрального исследовательского комитета по этике Лестера (19/EM/0326), а также одобрение на управление коллекцией NEON от Западного Лондона и Консультативного комитета по генной терапии, Комитета по этике исследований (18/LO/0991).

Это исследование было проспективно зарегистрировано (ISRCTN63197153). Группа по управлению судебным процессом и независимый Руководящий комитет программы осуществляли надзор. Все процедуры исследования и NEON Intervention осуществлялись через веб-приложение, подтвержденное анализом экономической целесообразности с участием пользователей психиатрической службы¹².

Главный исследователь (MS), старший статистик (CR) и исследователь (CN) были «ослеплены» по отношению к распределению участников по группам. MS и CR оставались ослепленными до завершения и утверждения плана анализа полученных данных. Ранее были представлены данные о протоколе испытания¹⁷, плане статистического анализа¹⁸, стоимости разработки и распространения NEON Intervention¹⁹, а также об исходных характеристиках участников^{20,21}.

Отчеты о результатах испытаний составляются в соответствии с консолидированными стандартами отчетности по исследованиям (Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) 2010²² и консолидированными стандартами отчетности и экономической оценке состояния здоровья (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS) 2022²³.

Участники

Критериями включения, установленными с помощью онлайн-интерфейса проверки соответствия критериям (см. ниже), были: наличие проблем с психическим здоровьем в течение последних пяти лет; наличие стресса, связанного с психическим расстройством, в течение последних шести месяцев; постоянное проживание в Англии, возраст старше 18 лет, доступ к Интернету или получение помощи в доступе к Интернету, понимание письменного и устного английского языка; возможность дать информированное согласие в режиме онлайн. Участники, которые сообщили о психотических переживаниях или диагностированном психозе за последние пять лет, были исключены. Оценка состояния психического здоровья в течение шести месяцев перед включением в исследование проводилась с использованием трех пунктов Threshold Assessment Grid²⁴, все из которых связаны с текущим состоянием ментального здоровья.

Чтобы максимально повысить внешнюю валидность, мы набрали участников как из тех, кто уже обращался за психиатрической помощью, так и тех, кто не прибегал к ней. Это было необходимо для того, чтобы распространить выборку также на тех людей, которые изначально не были связаны со службами здравоохранения. Набор происходил с помощью сотрудников поддержки клиники, которые проводили большой спектр мероприятий для вовлечения людей, в том числе с использованием социальных сетей²⁰. Вся реклама и рассылка сообщений о наборе персонала соответствовали этическим принципам, утвержденным этическим комитетом²⁵. Все участники продолжали получать обычный для них помощь, начиная от отсутствия лечения и заканчивая специализированной и высокотехнологичной медицинской помощью.

Клинические результаты и оценки использования сервиса

Основной результат по качеству жизни оценивался с помощью Короткого манчестерского опросника качества жизни (*Manchester Short Assessment, MANSA*)²⁶ на исходном уровне, на 1-й, 12-й и 52-й неделе (первичная конечная точка). Балл по MANSA – это среднее значение 12 субъективных элементов, оцениваемых по шкале от 1 (низкое качество жизни) до 7.

На исходном уровне и 52-й неделе была завершена оценка четырех клинических вторичных результатов. Надежда оценивалась с использованием Индекса надежды Херт (Herth Hope Index)²⁷, состоящего из 12 пунктов, суммарный балл которого варьировался от 12 (низкая надежда) до 48. Смысл жизни оценивался с помощью Опросника смысла жизни (Meaning in Life Questionnaire)²⁸, состоящего из 10 пунктов и дающего два средних балла по субшкалам («наличие смысла» и «поиск смысла»), каждая из которых варьировалась от 1 (низкий) до 7. Чувство самодостаточности оценивалось с помощью Шкалы самодостаточности и психического здоровья (Mental Health Confidence Scale)²⁹, состоящей из 16 пунктов, с суммарным баллом от 16 (низкое чувство самодостаточности) до 96. Психологический дистресс оценивался с использованием Опросника клинических исходов при рутинной оценке (Clinical Outcomes in Routine Evaluation 10; CORE-10)³⁰, состоящей из 10 пунктов, отражающих соответствующие аспекты симптоматики, с суммарным баллом в диапазоне от 0 (низкий уровень дистресса) до 40.

Данные для экономического анализа были получены в начале исследования и на 52-й неделе. Они состояли из данных о состоянии здоровья, собранных с помощью Опросника по здоровью EQ-5D-5L^{31,32}, и данных об использовании медицинских услуг, полученных с помощью Шкалы опыта клиента при использовании сервиса (Client Service Receipt Inventory; CSRI)³³. Бланки регистрации, диапазоны и психометрические свойства были описаны ранее²⁰.

В исследовании использовалась целевая выборка из 994 человек, которая была выбрана таким образом, чтобы обеспечить 90%-ную мощность для выявления минимального клинически значимого эффекта (d Коэна), равного 0,25 по среднему баллу по MANSA, что допускает выбывание 40% участников из исследования.

Подготовка и анализ данных

Все методы набора участников направляли потенциальных участников на веб-сайт, где с помощью онлайн-самоопросника оценивалось их соответствие критериям включения. Если они соответствовали требованиям, им предоставлялся электронный информационный лист участника, и участники давали согласие, поставив галочку в онлайн-форме согласия, а затем подтвердив адрес электронной почты. При желании можно было указать номер мобильного телефона, который впоследствии использовался исследовательской группой для отправки сообщений, поощряющих участие в NEON Intervention.

Участникам, подтвердившим свой адрес электронной почты, было предложено создать учетную запись, создав пароль. Участники заполняли онлайн-формы для сбора исходных демографических/клинических данных и показателей¹⁷, а затем подвергались рандомизации. Этот процесс можно было выполнить за несколько сеансов, чтобы избежать переутомления участника. Из-за опасений по поводу «цифрового исключения»³⁴ веб-сайт был разработан для работы на большинстве персональных компьютеров и мобильных устройств, включая компьютеры общего пользования, такие как те, что находятся в публичных библиотеках. Процедура управления, утвержденная Группой по управлению клиническими исследованиями и Комитетом по направлению программ, позволила принимать обоснованные решения о приостановлении действия дублирующихся учетных записей.

Рандомизация

Рандомизация проводилась блочным перестановочным методом со случайным изменением длины блоков (2, 4, 6),

с соотношением распределения 1:1 и без стратификации. Автоматизированная система рандомизации, встроенная в веб-приложение NEON, была одобрена руководящим исследовательским подразделением. Список для рандомизации был составлен независимым статистиком с использованием пакета Stata RALLOC^{35,36}. Пользователи интервенционной группы получали немедленный доступ к NEON Intervention. Пользователи контрольной группы получали доступ к NEON-Intervention после заполнения анкет первичной конечной точки.

Контроль и сбор данных об использовании

В течение 1-й и 12-й недель после рандомизации всем участникам было предложено по электронной почте и при следующем входе в сервис заполнить веб-анкеты, собирающие результаты MANSA, а также определить количество историй о восстановлении, к которым обращались вне NEON Intervention, начиная со дня включения в исследование. На 52-й неделе после рандомизации всем участникам было предложено заполнить онлайн-анкеты по первичной и вторичным конечным точкам и экономическим данным, а также указать количество историй о восстановлении, к которым обращались вне рамок NEON Intervention, начиная со дня включения в исследование. Напоминания о сборе данных отправлялись по электронной почте, текстовым сообщениям и по телефону. Из-за опасений по поводу количества заполненных анкет первичной конечной точки в исследование были внесены поправки, позволяющие получить ваучер на сумму 20 фунтов стерлингов за заполнение анкет на протяжении всех 52 недель²¹.

Допускаемый период задержки в заполнении опросников составлял 8 дней для 1-й недели, 32 дня для 12-й недели и 91 день для 52-й недели. Период задержки для 52-й недели был увеличен по сравнению с первоначальным заявленным в протоколе исследования (31 день) в связи с данными о том, что такие «постпандемические» изменения, как возвращение на работу, могут препятствовать заполнению опросника¹⁹. Исследование было завершено 22 сентября 2022 года. Данные об использовании NEON Intervention были сохранены, включая подробную информацию о каждом запросе истории восстановления и связанной с ней обратной связи, а также о взаимодействии с функциями безопасности.

В национальном законодательстве Англии указывается, что только серьезные нежелательные явления (serious adverse events, SAEs) должны отслеживаться в ходе исследований, не связанных с лекарственными средствами³⁷. Информация о возможных SAEs собиралась с помощью веб-форм для зарегистрированных участников или без входа в систему, что позволяло третьей стороне предоставлять информацию. SAEs также были определены ретроспективно на основании данных о госпитализациях в форме CSRI на 52-й неделе рассчитанной на 52 недели. Главный исследователь изучил доклады, содержащие подробную информацию о возможных SAEs, и принял соответствующие меры.

NEON Intervention

NEON Intervention – это веб-интерфейс, предоставляющий доступ к коллекции NEON с записанными историями о восстановлении. В начале исследования в сервисе имелось 348 историй, и (согласно протоколу) новые истории размещались во время проведения исследования. На момент достижения последним участником первичной конечной точки было доступно 659 историй. Истории состояли из видео-, аудио-, графических и текстовых материалов. Каждая история оценивалась для включения исследователями. Все включенные истории оценивались при помощи Опросника характеристик историй о восстановлении (Inventory of the Characteristics of Recovery Stories; INCREASE)³⁸, состоящего из 77 пунктов, заполняемых исследователями.

Главной особенностью NEON Intervention является домашняя страница, предоставляющая четыре механизма доступа к повествованию, каждый из которых выбирается с помощью кнопки, помеченной ориентировочным текстом.

Кнопки «Соотнести меня с историей» и «Дайте мне случайную историю» позволяют выбрать историю, к которой ранее не было доступа. В первом случае используется автоматизированная система рекомендаций, а во втором – генератор случайных чисел. Кнопка «Просмотр историй» позволяет выбрать историю с использованием демографических характеристик и особенностей содержания, выявленных в ходе заполнения INCREASE. Кнопка «Мои истории» позволяет вернуться к историям, которые ранее были отмечены пользователем как «вселяющие надежду» или сохраненные в «закладки».

После просмотра истории участникам было предложено оценить ее непосредственное воздействие, ответив максимум на пять валидированных вопросов обратной связи по повествованию¹². Чтобы увеличить процент заполнений, обязательным был только один вопрос о том, насколько обнадеживающим показалось участникам повествование, с четырьмя доступными ответами: «менее обнадеживающим, чем до этого»; «таким же»; «немного более обнадеживающим»; «гораздо более обнадеживающим».

Все страницы сервиса также содержали кнопки для доступа к информации о сервисе («Добро пожаловать», «О NEON»), для доступа к материалам для самопомощи («Мне грустно») и для быстрого выхода из NEON Intervention («Хочу выйти»). До заполнения опросников первичной конечной точки пользователи контрольной группы получали доступ к упрощенной домашней странице без механизмов доступа к историям.

Перед первым доступом участникам была представлена ориентирующая информация и предложено заполнить личный профиль (с возможностью последующего обновления), где они могли бы определить форматы историй (например, только текстовые) и нежелательное содержание (например, самоповреждения или насилие). Для ознакомления с системой участникам была продемонстрирована первая история, которая была эмпирически определена как «вселяющая надежду» участниками предварительного исследования концепции¹², не требующая каких-либо информационных предупреждений и соответствующая предпочтениям формата участников (например, видеосюжет для участников, желающих избежать текста). Затем участников просили дать обратную связь.

Автоматизированная рекомендательная система использовала личные профили, характеристики INCREASE, пользовательские рейтинги и отзывы об историях. Она была обучена с использованием данных предварительного исследования концепции¹². Характеристики INCREASE использовались для выявления историй, похожих на уже оцененные пользователем положительно (рекомендация на основе контента), с использованием алгоритма фильтрации ближайших соседей (k-nearest neighbor, kNN)³⁹. Профиль участника был использован для выявления других похожих профилей участников, а затем для поиска историй, положительно оцененных этими участниками (совместная рекомендация), с использованием алгоритмов сингулярного разложения (Singular value decomposition, SVD) и фильтрации SVD++³⁹. Рассказ с наивысшей оценкой подбирался для пользователя из объединенного списка.

Мы использовали различные подходы для поощрения участия, рассматривая при этом необходимость создания условий, позволяющих участникам самостоятельно регулировать собственную вовлеченность. С самого начала тестирования участникам направлялись инициативные сообщения с доступом к сервису как по электронной почте, так и в текстовом сообщении. Некоторые сообщения содержали ссылки на образцовые истории. Во время испытания мы добавили функционал, стимулирующий участие, который включал анонимные отзывы участников, «значки» (графические символы, получаемые по достижении рубежей, таких как, например, 10 запрошенных историй) и систему для записи личных размышлений о впечатливших историях.

Анализ исследовательских данных

Экономический анализ проведен в Stata версии 16.1 (StataCorp LLC). Все остальные анализы проводились в

версии R 4.1.2 (R Foundation, 64-битная версия). Уровень двусторонней статистической значимости составлял 5%. В ходе анализа использовалась проспективно модифицируемая выборка (intention-to-treat) с исключением аккаунтов, приостановленных в связи с повторной регистрацией¹⁸.

Анализ клинических результатов

В анализе первичных и вторичных результатов использовалась линейная регрессионная модель для расчета результата на 52-й неделе с поправкой на исходные значения. Для заполнения всех отсутствующих исходных и клинических переменных использовалась множественная импутация с использованием пакета MI⁴⁰, данные считались «пропущенными случайным образом» (missing at random, MAR). Было создано 50 наборов данных, и параметры каждого отдельного анализа были объединены с использованием правил Рубина.

Для изучения дифференцированного воздействия переменных на клинические исходы был проведен повторный первичный анализ для включения взаимодействия терапии и трех демографических переменных: гендерная и этническая принадлежность, получение специализированной психиатрической помощи (для получавших какую-либо медицинскую помощь). Исходные клинические данные, собранные во время «локдауна» по всей стране, были сопоставлены с данными, собранными вне «локдауна» с помощью t-критериев. С помощью данных MANSA, собранных на 1, 12 и 52-й неделях, была подобрана модель смешанных эффектов с использованием случайных эффектов для параметров перехвата и дней наблюдения, для изучения возможных взаимодействий переменных с «локдауном». В обоих анализах использовались даты, зафиксированные в плане статистического анализа¹⁸.

Мы изучили чувствительность наших результатов к отклонениям от протокола, проведя полный анализ случаев, а также анализ по каждому протоколу, исключая: случаи повторной регистрации, когда учетная запись группы интервенции была сохранена; участников, рандомизированных по ошибке; участников, которые поздно завершили оценку результатов на 52-й неделе; участников контрольной группы, которые получили доступ к NEON Intervention из-за технической ошибки. Мы изучили чувствительность наших результатов к пропускам, проведя полный анализ случаев со значимыми предикторами отсутствия ответа, добавленными в качестве ковариат, и многократного импутирования с использованием модели смешанных паттернов для оценки надежности данных с вероятными отклонениями от MAR⁴¹.

Анализ экономических показателей

В ходе анализа экономической эффективности в рамках исследования сравнивались издержки и годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years, QALY), рассчитанные для обеих групп исследования, с точки зрения Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS) Англии. Последующее использование ресурсов здравоохранения было рассчитано для обеих групп с использованием данных CSRI в сочетании с данными об удельных затратах в Великобритании. Ответы EQ-5D-5L, собранные в начале исследования и на 52-й неделе, были преобразованы в значения полезности EQ-5D-3L (тариф UK)⁴², как того требует Национальный институт усовершенствования здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)⁴³, с использованием установленного метода картирования⁴⁴. QALY были рассчитаны, исходя из значений полезности для каждого участника, предполагая линейную зависимость между временными точками⁴⁵. Средние общие расходы (логарифмическая связь и гамма-семейство) и QALY (идентификационная связь и гауссово семейство) были оценены для каждой группы с использованием обобщенных линейных моделей и переработанных прогнозов с поправкой на распределение по группам и исходные характеристики (возраст, пол, общий балл MANSA), базовую полезность EQ-5D-3L и базовые затраты (только регрессия затрат)⁴⁵. Для отсутствующих дан-

ных использовался метод многократного импутирования (допущение: MAR).

Основным результатом был коэффициент дополнительной экономической эффективности (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), рассчитанный как отношение дополнительных затрат к дополнительным QALYs. Неопределенность была устранена путем бутстрэпа с 2000 репликациями. Экономическая эффективность была определена исходя из пороговых значений в 20 000 и 30 000 фунтов за каждый полученный QALY⁴³. Был проведен анализ чувствительности для оценки надежности результатов с использованием ряда предположений в отношении расходов на оказание помощи, расчетов QALY и стоимости ресурсов системы здравоохранения. В одном анализе чувствительности недостающие данные были рассчитаны с использованием модели смешанных паттернов для оценки надежности с вероятными отклонениями от MAR⁴¹. В ходе заранее спланированного анализа подгрупп ICER был рассчитан только для лиц, пользовавшихся услугами специалистов по охране психического здоровья в течение жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поток участников

Пробный набор проводился в период с 9 марта 2020 года по 26 марта 2021 года. В течение этого периода в общей сложности 2096 человек в пробном наборе соответствовали критериям включения, из них 1123 участника (54%) завершили процесс регистрации. Наиболее распространенными причинами неучастия были отсутствие запроса формы согласия после получения информационного листа участника (N=835) и отсутствие подтверждения адреса электронной почты после заполнения формы согласия (N=138). Сто учетных записей были приостановлены в связи с повторной регистрацией. Остальные 1023 аккаунта образовали модифицированную итоговую выборку. В контрольной группе (N=516) было больше участников, чем в группе интервенции (N=507), из-за разного числа приостановленных учетных записей. Семь участников контрольной группы получили ранний доступ к NEON Intervention из-за технической ошибки. Ошибка была исправлена, и доступ к NEON Intervention для этих участников был приостановлен до 52-й недели исследования.

Из 507 участников интервенционной группы 473 человека (82,1%) ознакомились по крайней мере с одной историей и были идентифицированы как получившие вмешательство. В группе интервенции от дальнейшего участия в исследовании отказались 17 человек, в контрольной группе – 4 человека. Данных о качестве жизни на 52-й неделе не хватало у 273 (54,0%) участников интервенционной группы и у 185 (35,9%) участников контрольной группы. Диаграмма потока участников представлена на Рисунке 1.

Исходные демографические и клинические характеристики

Исходные демографические и клинические характеристики были схожими в разных группах (Таблица 1). Были представлены участники из всех регионов Англии со всеми уровнями образования. Средний возраст составил 38,4±13,6 лет. Из 1023 участников 910 (89,9%) были белыми, 827 (80,8%) были белыми британцами, 811 (79,3%) были женщинами, 794 (77,6%) проживали с другими, 586 (57,3%) были трудоустроены и 272 (26,6%) были безработными. Наиболее распространенными основными проблемами психического здоровья, беспокоившими в течение месяца перед началом исследования, за месяц до регистрации, были расстройства настроения и/или тревога (N=626, 61,2%) и расстройства, связанные со стрессом (N=152, 14,9%). Специализированной психиатрической помощью воспользовались 614 человек (60,0%), первичной психиатрической помощью – 949 человек (92,8%).

Исходные данные, собранные с помощью инструментальной оценки, значимо не различались между группами (Таблица 2). Исходные данные MANSА были предоставле-

ны 444 участниками (39,1%) в период «локдауна» по всей стране и 579 участниками (60,9%) вне периода «локдауна». «Локдаун» значимо не влиял на исходное качество жизни (разница: 0,00, 95% ДИ: 0,11–0,12, $p=0,94$) или какие-либо вторичные переменные на исходном уровне.

Данные об эффективности

Все участники модифицированной итоговой выборки (N=1023) были включены в первичный анализ. На 52-й неделе мы обнаружили значительную разницу в показателях MANSА с поправкой на исходный уровень между группой интервенции и контрольной группой (0,13, 95% ДИ: 0,01–0,26, $p=0,041$), что свидетельствует о положительном влиянии NEON Intervention на качество жизни. В MANSА 12 пунктов; следовательно, это соответствует среднему изменению в 1,56 балла по шкале на каждого участника. Этот вывод был чувствителен к небольшим отклонениям от MAR, поскольку он становился незначительным, если у людей в группе интервенции с отсутствующими данными наблюдалось снижение более чем на 1% их балла MANSА по сравнению с лицами, у которых были собраны необходимые данные. Не было выявлено значимых различий в показателях MANSА с поправкой на исходный уровень на 12-й неделе (0,06, 95% ДИ: -0,05–0,16, $p=0,30$) и 1-й неделе (0,05, 95% ДИ: -0,04–0,13, $p=0,26$) (Таблица 3).

Мы также обнаружили значимое различие в показателе смысла жизни с поправкой на исходный уровень (подшкала наличия смысла) на 52-й неделе (0,22, 95% ДИ: 0,05–0,40, $p=0,014$), демонстрируя положительное влияние NEON Intervention на ощущения наличия смысла в жизни. Это соответствует среднему изменению в 1,1 балла по шкале на каждого участника. Существенных различий в других вторичных результатах выявлено не было (Таблица 3).

Первичный анализ был повторен для изучения эффектов взаимодействия между клиническими исходами и тремя демографическими параметрами: трех демографических переменных: гендерная и этническая принадлежность, получение специализированной психиатрической помощи (для получавших какую-либо медицинскую помощь). Для CORE-10 были получены данные о различной эффективности в зависимости от гендера ($p=0,004$). Что касается смысла жизни (подшкала наличия смысла), были получены данные о различной эффективности в зависимости от этнической принадлежности ($p=0,02$). Не было получено данных о различиях в эффективности в зависимости от получения специализированной помощи в течение жизни (Таблица 4).

Для сбора данных о характере взаимодействия мы рассчитали скорректированные по исходным условиям различия для тех пар факторов, которые оказывают существенное дифференцированное воздействие. Что касается гендера, то мы обнаружили значительную разницу в показателе CORE-10, при сравнении группы интервенции с женщинами контрольной группы (-1,74, 95% ДИ: -2,98 – -0,49, $p=0,006$), что свидетельствует о том, что NEON Intervention уменьшило психологический стресс для женщин. Не было никаких существенных изменений при сравнении мужчин из группы интервенции с контрольной группой (2,55, 95% ДИ: -0,43 – 5,53, $p=0,09$).

Что касается этнической принадлежности, мы обнаружили значительное увеличение смысла жизни (подшкала наличия смысла) в группе интервенции по сравнению с группой контроля у участников, определявших себя как белые британцы (0,34, 95% ДИ: 0,12–0,56, $p=0,003$), однако среди представителей этнических меньшинств никаких значимых различий обнаружено не было (-0,30, 95% ДИ: -0,89–0,28, $p=0,30$).

Когда мы изучили чувствительность наших результатов к отклонениям от протокола, проведя анализ заполненных случаев (N=565), мы обнаружили идентичную разницу MANSА с поправкой на исходный уровень на 52-й неделе для всех отклонений от протокола, рассмотренных индивидуально и коллективно. Следовательно, мы приходим к выводу, что наши результаты MANSА нечувствительны к отклонениям от протокола. Когда мы скорректировали наш полный анализ случаев с учетом предикторов отсутствия данных, скорректированная на исходный уровень разница в

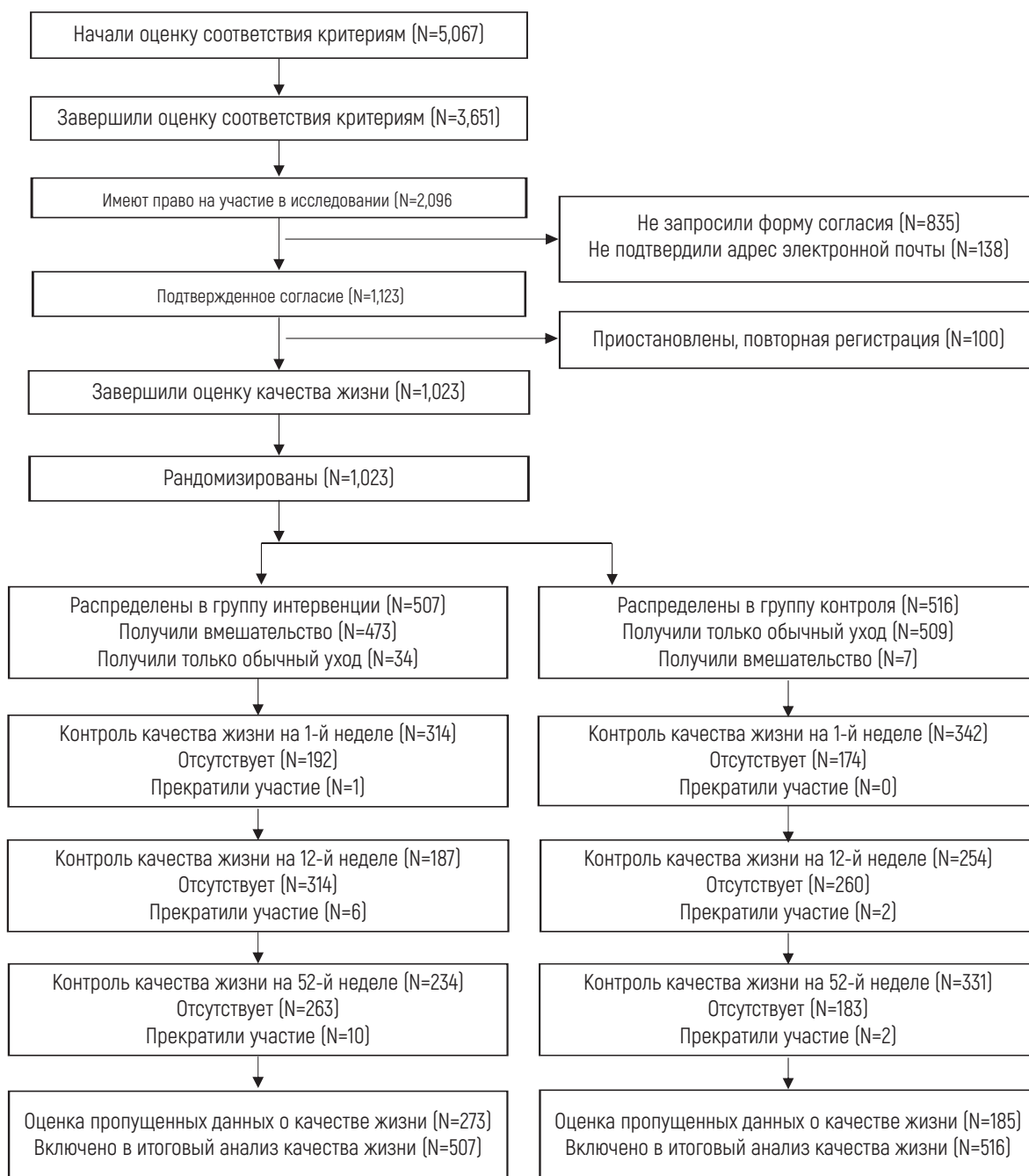


Рисунок 1. Диаграмма CONSORT

смысле жизни (подшкала наличия смысла) была ниже, но все еще положительной и значимой (0,22, 95% ДИ: 0,0057–0,42, $p=0,04$). В нашей модели смешанных эффектов не было обнаружено никаких доказательств того, что «локдаун» по всей стране как-либо повлиял на данные MANSA, собранные в ходе последующего наблюдения.

Данные об экономической эффективности

Данные об общих затратах были доступны для 191 (37,7%) участника группы интервенции и 291 (56,4%) участника группы контроля. Общие данные QALY были доступны для 187 (36,9%) участников интервенционной группы и 282 (54,7%) участников контрольной группы. При проведении всех последующих анализов в случае пропуска данных использовалась множественная импутация.

В скорректированном анализе базового сценария (base-case) общая средняя стоимость на одного участника на

52-й неделе составила 1960 фунтов стерлингов для группы интервенции и 1782 фунта стерлингов для контрольной группы. Таким образом, NEON Intervention увеличило расходы на 178 фунтов стерлингов на одного участника (95% байесовский доверительный интервал: 154–455 фунтов). Общее среднее значение QALY на 52-й неделе составило 0,5770 для интервенционной группы и 0,5628 для контрольной группы. Таким образом, NEON Intervention увеличило QALYs на 0,0142 на одного участника (95% байесовский доверительный интервал: 0,0059–0,0226) (см. Таблицу 5).

ICER составил 12 526 фунтов за каждый полученный QALY, что было меньше выбранных пороговых значений экономической эффективности (20 000 фунтов; 30 000 фунтов), что указывает на то, что NEON Intervention будет экономически эффективным использованием ресурсов службы здравоохранения (см. Таблицу 5).

ICER был ниже 30 000 фунтов стерлингов во всех анализах чувствительности, кроме одного (стоимость вмеша-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики участников			
	Интервенция (N=507)	Контроль (N=516)	Всего (N=1023)
Гендер, N (%)			
Женский	387 (76,3)	424 (82,2)	811 (79,3)
Мужской	103 (20,3)	81 (15,7)	184 (18,0)
Другой	11 (2,2)	7 (1,4)	18 (1,8)
Возраст (лет), M ± SD			
	38,6±13,5	38,2±13,6	38,4±13,6
Этническая принадлежность, N (%)			
Белые	441 (87,0)	469 (90,9)	910 (89,9)
Белые британцы	391 (77,1)	436 (84,5)	827 (80,8)
Смешанное/полиэтническое происхождение	19 (0,04)	8 (0,02)	27 (0,03)
Азиаты	30 (0,06)	17 (0,03)	47 (0,05)
Черные/африканского/карибского происхождения/	10 (0,02)	14 (0,03)	24 (0,02)
Регион текущего проживания, N (%)			
Восток Англии	31 (6,1)	30 (5,8)	61 (6,0)
Лондон	111 (21,9)	99 (19,2)	210 (20,5)
Мидлендс	104 (20,5)	99 (19,2)	203 (19,8)
Северо-Восток и Йоркшир	50 (9,9)	52 (10,1)	102 (10,0)
Северо-Запад	45 (8,9)	53 (10,3)	98 (9,6)
Юго-Восток	101 (19,9)	113 (21,9)	214 (20,9)
Юго-Запад	59 (11,6)	66 (12,8)	125 (12,2)
Уровень образования, N (%)			
Без образования	18 (3,6)	12 (2,3)	30 (2,9)
Среднее образование	55 (10,8)	61 (11,8)	116 (11,3)
Среднее профессиональное образование	161 (31,8)	166 (32,2)	327 (32,0)
Высшее образование	165 (32,5)	184 (35,7)	349 (34,1)
Постдипломное образование	102 (20,1)	89 (17,2)	191 (18,7)
Использование служб охраны психического здоровья, N (%)			
Когда-либо пользовались услугами первичной психиатрической помощи	470 (92,7)	479 (92,8)	949 (92,8)
Когда-либо пользовались специализированной психиатрической помощью	303 (59,8)	311 (60,3)	614 (60,0)
Основная проблема с психическим здоровьем за последний месяц, N (%)			
Расстройства настроения и/или тревожного спектра	314 (61,9)	312 (60,5)	626 (61,2)
Расстройства, связанные со стрессом	72 (14,2)	80 (15,5)	152 (14,9)
Расстройства личности	66 (13,0)	57 (11,0)	123 (12,0)
Расстройства пищевого поведения	18 (3,6)	27 (5,2)	45 (4,4)
Нарушения развития нервной системы	-	-	12 (1,2)
Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ	-	-	8 (0,8)
Прочие (менее 5 участников) или неопределенные	37 (7,3)	40 (7,8)	57 (5,5)
Статус проживания, N (%)			
Один	123 (24,3)	106 (20,5)	229 (22,4)
С другими	384 (75,7)	410 (79,5)	794 (77,6)
Занятость, N (%)			
Работает	280 (55,2)	306 (59,3)	586 (57,3)
«Защищенная занятость»	-	-	6 (0,6)
Стажировка/образование	51 (10,1)	55 (10,7)	106 (10,4)
Безработный	144 (28,4)	128 (24,8)	272 (26,6)
Пенсионер	30 (5,9)	23 (4,5)	53 (5,2)
Ячейки с количеством участников меньше 5 помечены знаком «-». Для некоторых пунктов суммарное значение не соответствует общему количеству участников из-за пропущенных данных.			

Таблица 2. Результаты сравнения исходных показателей

	Интервенция (N=507)	Контроль (N=516)	Всего (N=1023)
Балл по Manchester Short Assessment (MANSA), M±SD	3,8 (0,9)	3,8 (0,9)	3,8 (0,9)
Пропущено, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Балл по Clinical Outcomes in Routine Evaluation 10 (CORE-10) M±SD	21,7 (7,2)	21,6 (7,3)	21,6 (7,3)
Пропущено, N (%)	9 (1,8)	10 (1,9)	19 (1,9)
Балл по по Индексу надежды Херт M±SD	28,9 (6,6)	28,9 (7,1)	28,9 (6,9)
Пропущено, N (%)	10 (2,0)	10 (1,9)	20 (2,0)
Балл по Шкале самодостаточности и психического здоровья, M±SD	51,7 (13,8)	51,5 (14,5)	51,6 (14,2)
Пропущено, N (%)	9 (1,8)	11 (2,1)	20 (2,0)
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «наличие смысла», M±SD	3,4 (1,4)	3,4 (1,5)	3,4 (1,5)
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «поиск смысла», M±SD	4,7 (1,5)	4,7 (1,4)	4,7 (1,4)
Пропущено (для всего опросника), N (%)	10 (2,0)	12 (2,3)	22 (2,2)
Балл по EQ5D-3L, медиана (межквартильный размах)	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,4–0,7)	0,6 (0,4–0,8)
Пропущено, N (%)	11 (2,2)	12 (2,3)	23 (2,2)

Таблица 3. Первичный анализ эффективности интервенции по сравнению со стандартным лечением

	Разница с поправкой на исходный уровень (95% ДИ)	<i>P</i>
Балл по Manchester Short Assessment (MANSA) (неделя 52)	0,13 (0,01–0,26)	0,041
Балл по MANSA (неделя 12)	0,06 (-0,05 до 0,16)	0,30
Балл по MANSA (неделя 1)	0,05 (-0,04 до 0,13)	0,26
Балл по Clinical Outcomes in Routine Evaluation 10 (CORE-10) (неделя 52)	-0,72 (-1,74 до 2,41)	0,17
Балл по Индексу надежды Херт (неделя 52)	0,45 (-0,56 до 1,46)	0,39
Балл по Шкале самодостаточности и психического здоровья (неделя 52)	1,40 (-0,83 до 3,63)	0,22
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «наличие смысла» (неделя 52)	0,22 (0,05–0,40)	0,014
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «Поиск смысла» (неделя 52)	0,05 (-0,13 до 0,23)	0,59

Значимые результаты выделены жирным шрифтом

Таблица 4. Эффекты взаимодействия между клиническими исходами (на 52-й неделе) и некоторыми заранее определенными переменными (значения *p*)

	Получение специализированной помощи в течение жизни	Гендер	Этническая принадлежность
Балл по Manchester Short Assessment (MANSA)	0,10	0,56	0,80
Балл по Clinical Outcomes in Routine Evaluation 10 (CORE-10)	0,25	0,004	0,73
Балл по Индексу надежды Херт	0,56	0,89	0,09
Балл по Шкале самодостаточности и психического здоровья	0,31	0,27	0,72
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «Наличие смысла»	0,70	0,96	0,02
Опросник смысла жизни, балл по подшкале «Поиск смысла»	0,28	0,39	0,99

Значимые результаты выделены жирным шрифтом

тельства в наихудшем случае). Когда затраты на проведение NEON Intervention были опущены, дополнительные затраты между интервенцией и контролем составили -170 фунтов стерлингов (95% достоверный интервал: -507–108 фунтов), что указывает на то, что присутствие в группе интервенции сократило использование ресурсов здравоохранения, не связанных с NEON.

На Рисунке 2 представлена кривая приемлемости экономической эффективности, иллюстрирующая вероятность экономической эффективности при различных пороговых значениях. Вероятность экономической эффективности составила 71,2% (20 000 фунтов за каждый полученный QALY) и 88,2% (30 000 фунтов за каждый полученный QALY).

Анализ предполагал, что все данные отсутствовали случайным образом. Анализ чувствительности показал, что, если бы данные не отсутствовали случайным образом, NEON Intervention больше не было бы экономически эффективным по сравнению с пороговым значением в 30 000 фунтов стер-

лингов за QALY, если у людей в группе вмешательства с отсутствующими данными общее количество полученных QALY сократилось более чем на 2,3% по сравнению с участниками, у которых данные были полными.

Использование служб здравоохранения

Мы провели анализ подгрупп, включающий всех участников, которые в начале исследования сообщили, что получали специализированную психиатрическую помощь. Для этой подгруппы дополнительные затраты на одного участника между интервенцией и контролем были отрицательными (-98 фунтов стерлингов, 95% байесовский доверительный интервал: 606–309 фунтов), а также наблюдался прирост QALY на одного участника (0,0165, 95% байесовский доверительный интервал: 0,0057–0,0273). Следовательно, NEON Intervention в данной подгруппе превосходила стандартную помощь как по снижению затрат, так и по улучшению QALY.

Таблица 5. Экономический анализ и анализ чувствительности

	Затраты			QALY			ICER
	Интервенция	Контроль	Увеличение	Интервенция	Контроль	Увеличение	
Экономический анализ							
Скорректированный анализ	£1960	£1782	£178 (-£154–£455)	0,5770	0,5628	0,0142 (0,0059–0,0226)	£12,526
Нескорректированный анализ	£2373	£3472	-£1099 (-£2494–£19)	0,5652	0,5744	-0,0091 (-0,0369–0,0196)	£120,547
Анализ чувствительности							
Затраты на интервенцию, лучший сценарий	£1895	£1774	£122 (-£205–£399)	0,5781	0,5630	0,0151 (0,0069–0,0234)	£8,057
Затраты на интервенцию, худший сценарий	£2232	£1740	£492 (£155–£770)	0,5784	0,5633	0,0151 (0,0068–0,0233)	£32,582
Затраты на интервенцию, без фиксированной стоимости	£1830	£1802	£28 (-£301–£306)	0,5771	0,5637	0,0134 (0,0050–0,0215)	£2,102
Затраты на интервенцию, нулевая стоимость	£1629	£1799	-£170 (-£507–£108)	0,5774	0,5626	0,0148 (0,0063–0,0233)	Dominant
Обобщенная линейная модель QALY, семейство Пуассона	£1974	£1780	£194 (-£136–£471)	0,5793	0,5619	0,0175 (0,0086–0,0258)	£11,123
Затраты на непсихиатрическую стационарную помощь, стоимость за день	£1954	£1745	£209 (-£126–£489)	0,5787	0,5640	0,0147 (0,0062–0,0228)	£14,253
Затраты на непсихиатрическую стационарную помощь, нулевая стоимость	£1863	£1595	£268 (-£53–£531)	0,5767	0,5637	0,0130 (0,0049–0,0213)	£20,635
Множественная импутация, без учета исходных переменных	£1735	£1759	-£24 (-£377–£264)	0,5703	0,5638	0,0066 (-0,0020–0,0150)	Dominant
Анализ законченных случаев	£1758	£1706	£52 (-£574–£609)	0,5753	0,5711	0,0042 (-0,0122–0,0210)	£12,573
Достоверные интервалы для показателей увеличения приведены в скобках. QALY – годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years), ICER – коэффициент дополнительной экономической эффективности (incremental cost-effectiveness ratio). ICER, отражающие экономическую эффективность по сравнению с порогом в 30 000 £ выделены жирным. «Превосходство» означает, что ICER негативный.							

Использование сервиса

В общей сложности 10 (1%) участников из группы интервенции обратились с просьбой об оказании технической поддержки для получения доступа к сервису. Для участников, воспользовавшихся сервисом (например, получивших доступ хотя бы к одной истории), медиана повествовательных запросов составила 3 (межквартильный диапазон: 1–7, максимум: 107). В общей сложности 327 (69%) из этих участников представили по крайней мере один описательный отзыв. Из 2908 запросов историй 1559 (54%) были оценены как обнадеживающие. Из них 168 (11%) свидетельствовали о том, что надежды после истории стало меньше, 544 (35%) – что надежды стало чуть больше, 175 (11%) – что надежды стало гораздо больше, и 672 (43%) не привели к каким-либо изменениям.

Истории о восстановлении вне NEON

Рассказы о восстановлении в достаточной мере общедоступны. В связи с этим мы использовали анкету для сбора

информации о доступе к историям о восстановлении вне NEON. На 52-й неделе 316 (31%) участников получили доступ по крайней мере к одной истории вне NEON Intervention с момента начала исследования, включая 172 (33%) участника контрольной группы и 144 (29%) участника группы интервенции. Те, кто получал доступ к большему количеству историй с помощью NEON Intervention, также получали доступ к большему количеству историй другими путями (тест Краскала-Уоллиса: $p < 0,001$ для каждой точки исследования).

Анализ безопасности

Был выявлен один SAE в группе интервенции, связанный с участием в испытании, заключающийся в возникновении выраженного стресса после одной из историй о восстановлении. Это был ожидаемый риск, подробно описанный в модели NEON Impact и в информационном листке участника. Участник прекратил использование NEON Intervention. В группе контроля SAE не отмечалось.

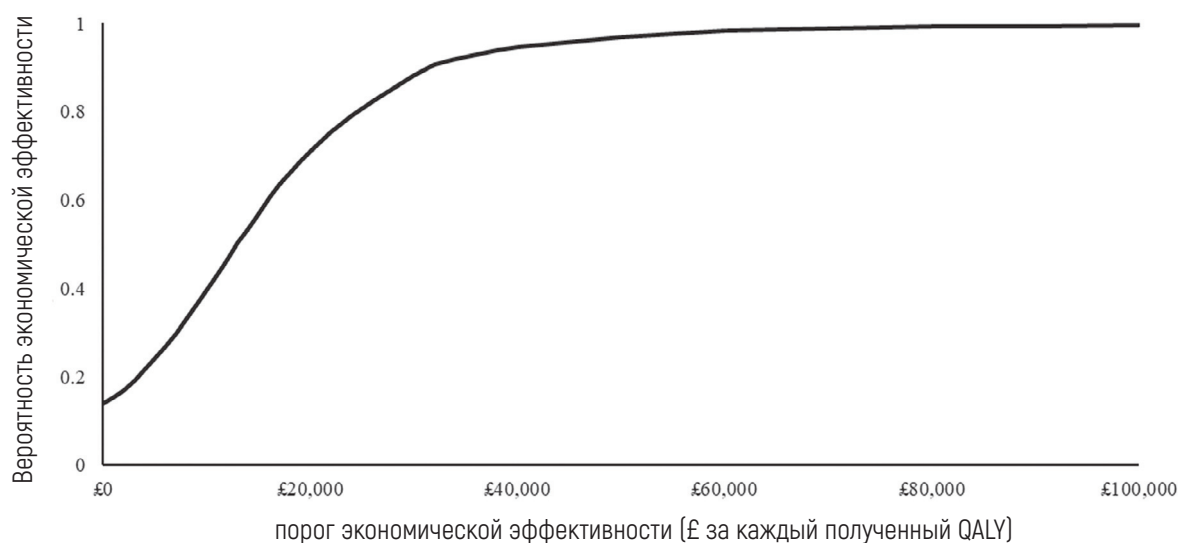


Рисунок 2. Кривая приемлемости экономической эффективности (скорректированный анализ базового сценария). QALY – годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years)

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование демонстрирует, что NEON Intervention является эффективным методом улучшения качества жизни людей с психическими расстройствами непсихотического уровня, согласно оценке, проведенной спустя 52 недели доступа. Наш итоговый анализ выявил значимую разницу с поправкой на исходный уровень в 0,13 (95% ДИ: 0,01–0,26, $p=0,041$) в баллах MANSA между группой интервенции и контрольной группой, что соответствует среднему изменению в 1,56 балла по шкале на каждого участника.

Для большинства участников оказалось возможным использовать NEON Intervention без помощи исследовательской группы, и лишь очень небольшому числу пользователей (1%) потребовалась техническая поддержка для доступа к платформе. Наличие такого потенциала для самостоятельного использования этой платформы предоставляет возможность ее масштабирования. Следовательно, относительно небольшое повышение качества жизни на индивидуальном уровне, вероятно, окажет существенное воздействие на психическое здоровье, если NEON Intervention будет применяться на уровне всего населения.

Наше исследование также показывает, что NEON Intervention является экономически эффективным с точки зрения ввода в эксплуатацию системы здравоохранения. ICER составил 12 526 £ за каждый полученный QALY, что было меньше выбранных пороговых значений экономической эффективности (20 000 £; 30 000 £). Для подгруппы участников, которые ранее получали специализированную психиатрическую помощь, дополнительные расходы на одного участника между интервенцией и контролем были отрицательными, а также был выявлен прирост QALY на каждого участника. Таким образом, сервис превосходил стандартную помощь, так как снижал затраты и увеличивал QALY. Это вмешательство, вероятно, будет еще более эффективным с точки зрения затрат при распространении по всему населению, поскольку ресурсы, необходимые для его осуществления на практике, будут в основном представлять собой квазификсированные расходы, что позволит пропорционально распределять затраты среди все большего числа пользователей.

Хотя сбор нашей коллекции историй для использования в исследовании потребовал от исследовательской группы значительных усилий, несколько участников, в свою оче-

редь, решили предложить свой рассказ коллекции NEON, вдохновленные своим опытом, полученным в ходе исследования. Таким образом, внедрение сервиса среди всего населения может привести к «цепной реакции» историй, при которой каждая обнародованная история увеличивает разнообразие представленного в коллекции опыта, связанного с психическим здоровьем. Это важно, поскольку модель NEON Impact позиционирует связь с повествованием как механизм, и вероятность связи повышается за счет большего разнообразия повествований в коллекции⁴⁷.

Возможность легкого масштабирования является критически важной характеристикой NEON Intervention в свете сохраняющегося разрыва между количеством нуждающихся в психиатрической помощи и количеством ее получающих⁴⁸. Опрос руководителей психиатрических служб в 57 странах показал, что расширение инструментов для оказания помощи за пределами психиатрических учреждений и увеличение разнообразия возможных методик являются важными стратегиями для повышения обращаемости за помощью и для сокращенного упомянутого ранее разрыва⁴⁹. Для NEON Intervention требуется только компьютер или смартфон и доступ в Интернет, и, следовательно, оно может сыграть определенную роль в реализации этих стратегий, особенно с учетом того, что быстро растущая доступность мобильных и сетевых технологий сделает проведение цифровых медицинских вмешательств еще более практичным при минимальных затратах ресурсов⁵⁰. Можно было бы рассмотреть вопрос о внесении таких изменений в сервисе, которые позволили бы добиться успеха в этих условиях, например, обеспечить доступ к малопроизводительным (и, следовательно, недорогостоящим) телефонам или сетям. Различные культуры могут влиять на внедрение цифровых мер в области здравоохранения⁵¹, и поэтому следует рассмотреть вопрос о культурной адаптации NEON Intervention для улучшения его распространения⁵².

Наше исследование имело некоторые ограничения. Мы набрали удобную выборку, которая в основном состояла из женщин. RRN широко доступны обществу, и, следовательно, доступ к ним участников из контрольной группы был возможен и действительно имел место, хотя наши результаты демонстрируют, что более активное использование историй NEON Intervention было связано с большим доступом к публичным историям о восстановлении. Следовательно, использование NEON Intervention может приводить к увеличению интереса к историям о восстановлении в целом.

Некоторые пропущенные данные были заполнены, и наши результаты оказались чувствительны к нашим предположениям о недостающих данных. Период нашего набора пришелся на пандемию COVID-19, и ограничения, наложенные этим периодом, возможно, усилили влияние цифровой изоляции, такой как возможность доступа к общедоступным компьютерам. На большую часть периода нашего наблюдения, возможно, также повлияли эти факторы.

В нашем испытании было мало данных о возможных неблагоприятных последствиях, поскольку единственный SAE, связанный с участием в испытании, был решен путем прекращения вмешательства. Однако наш подход к сбору данных о безопасности был ограничен, поскольку наш национальный регулирующий орган разрешал мониторинг исключительно SAE, и, следовательно, мы не отслеживали нежелательные явления, не классифицированные как серьезные, а наш подход к мониторингу безопасности требовал активного отчета о возможных SAE. Поскольку важные неблагоприятные последствия могут быть выявлены путем проверки менее серьезных нежелательных явлений, а также тех, о которых активно не сообщают⁵³, мы не можем сделать окончательный вывод о безопасности интервенций по результатам нашего исследования. В связи с этим будет необходим постоянный мониторинг безопасности показан при более широком распространении сервиса.

Исходя из наших результатов, мы можем сделать вывод, что NEON Intervention – это низкоинтенсивная самоуправляемая интервенция, которая продемонстрировала эффективность и рентабельность для людей с психическими расстройствами непсихотического уровня в ходе исследования по всей Англии. Показано внедрение сервиса на уровне населения с соответствующим мониторингом безопасности использования. Может быть рекомендована оценка интеграции интервенции в службы охраны психического здоровья в качестве дополнения к обычной клинической практике. Следующие шаги включают доработку для использования в других языковых и культурных условиях и распространение на другие клинические группы населения, и мы активно поддерживаем ряд последующих международных исследований.

Будущая интеграция этих инициатив в единую онлайн-платформу, охватывающую несколько языков и несколько расстройств, стала бы инновационным подходом к решению проблем мультиморбидности, с которыми сталкивается все более разнообразное население.

БЛАГОДАРНОСТИ

Это исследование финансировалось Национальным институтом исследований в области здравоохранения Великобритании (NIHR) (RP-PG-0615-0016). M. Slade и S. Rennick-Egglestone получают поддержку от Ноттингемского центра биомедицинских исследований NIHR (NIHR203310). G. Thornicroft поддерживается Сотрудничеством прикладных исследований NIHR в Южном Лондоне при King's College Hospital NHS Foundation Trust и Британским советом по медицинским исследованиям. Мнения, выраженные здесь, принадлежат авторам и не обязательно принадлежат NIHR или Министерству здравоохранения и социального обеспечения Великобритании. Авторы хотели бы поблагодарить T. Hamburg за проверку качества статистических элементов пробного анализа. В исследовательскую группу NEON входят C. Bond, S. Booth, S. Bradstreet, S. Brown, F. Callard, A. Charles, P. Cuijpers, L. Davidson, P. Davis, R. Elliott, M. Farkas, D. Franklin, S.P. Gavan, S. Gillard, T. Glover, A. Grundy, L. Hare-Duke, J. Harrison, A. Hui, J. Keppens, D. King, J. Llewellyn-Beardsley, L. Matthews, R. McGranahan, G. Morgan, F. Ng, H. Nudds, L. Paterson, K. Pollock, S. Pomberth, S. Priebe, D. Quadri, A. Ramsay, S. Rennick-Egglestone, K. Rimmer, C. Robinson, D. Robotham, J. Roe, E. Slade, M. Slade, M. Smuk, G. Thornicroft, L. van der Krieke, R. Walcott, L. Wells and C. Ye. M. Slade and S. Rennick-Egglestone внесли равный вклад в эту работу в качестве первых авторов. F. Ng и J. Llewellyn-Beardsley внесли равный вклад в работу в качестве последних авторов.

Перевод: Лукьянова Алена Владиславовна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

Список литературы

1. Ye C, Rennick-Egglestone S, Armstrong V et al. Uses and misuses of recorded mental health lived experience narratives in healthcare and community settings: systematic review. *Schizophr Bull* 2021;48:134-44.

2. Kaiser BN, Varma S, Carpenter-Song E et al. Eliciting recovery narratives in global mental health: Benefits and potential harms in service user participation. *Psychiatr Rehabil J* 2020;43:111-20.
3. Clifford JS, Norcross JC, Sommer R. Autobiographies of mental health clients: psychologists' uses and recommendations. *Prof Psychol Res Pract* 1999;30:56-9.
4. Pinfold V, Thornicroft G, Huxley P et al. Active ingredients in anti-stigma programmes in mental health. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:123-31.
5. Evans-Lacko S, London J, Japhet S et al. Mass social contact interventions and their effect on mental health related stigma and intended discrimination. *BMC Public Health* 2012;12:489.
6. Llewellyn-Beardsley J, Rennick-Egglestone S, Callard F et al. Characteristics of mental health recovery narratives: systematic review and narrative synthesis. *PLoS One* 2019;14:e0214678.
7. McGranahan R, Rennick-Egglestone S, Ramsay A et al. Curation of mental health recovery narrative collections: systematic review and qualitative synthesis. *JMIR Ment Health* 2019;6:e14233.
8. Cordle H, Carson J, Richards P et al. *Psychosis: stories of recovery and hope*. Salisbury: Quay Books, 2010.
9. Brown W, Kandirikirira N. *Recovering mental health in Scotland: report on narrative investigation of mental health recovery*. Glasgow: Scottish Recovery Network, 2007.
10. Kirkpatrick H, Byrne C. A narrative inquiry: moving on from homelessness for individuals with a major mental illness. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009; 16:68-75.
11. Nurser KP, Rushworth I, Shakespeare T et al. Personal storytelling in mental 112 *World Psychiatry* 23:1 – February 2024 health recovery. *Ment Health Rev J* 2018;23:25-36.
12. Slade M, Rennick-Egglestone S, Llewellyn-Beardsley J et al. Recorded mental health recovery narratives as a resource for people affected by mental health problems: development of the Narrative Experiences Online (NEON) Intervention. *JMIR Form Res* 2021;5:e24417.
13. Rennick-Egglestone S, Morgan K, Llewellyn-Beardsley J et al. Mental health recovery narratives and their impact on recipients: systematic review and narrative synthesis. *Can J Psychiatry* 2019;64:669-79.
14. Rennick-Egglestone S, Ramsay A, McGranahan R et al. The impact of mental health recovery narratives on recipients experiencing mental health problems: qualitative analysis and change model. *PLoS One* 2019;14:e0226201.
15. Ng F, Charles A, Pollock K et al. The mechanisms and processes of connection: developing a causal chain model capturing impacts of receiving recorded mental health recovery narratives. *BMC Psychiatry* 2019;19:413.
16. Ng F, Newby C, Robinson C et al. How do recorded mental health recovery narratives create connection and improve hopefulness? *J Ment Health* 2022; 31:273-80.
17. Rennick-Egglestone S, Elliott R, Smuk M et al. Impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing psychosis, people experiencing other mental health problems and for informal carers: Narrative Experiences Online (NEON) study protocol for three randomised controlled trials. *Trials* 2020;21:661.
18. Robinson C, Newby C, Rennick-Egglestone S et al. Statistical analysis plans for two randomised controlled trials of the Narrative Experiences Online (NEON) Intervention: impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing psychosis (NEON) and people experiencing non-psychosis mental health problems (NEON-O). *Trials* 2023;24:343.
19. Paterson L, Rennick-Egglestone S, Gavan SP et al. Development and delivery cost of digital health technologies for mental health: application to the Narrative Experiences Online Intervention. *Front Psychiatry* 2022;13:1028156.
20. Rennick-Egglestone S, Newby C, Robinson C et al. Differences between online trial participants who have used statutory mental health services and those who have not: analysis of baseline data from 2 pragmatic trials of a digital health intervention. *J Med Internet Res* 2023;25:e44687.
21. Rennick-Egglestone S, Elliott R, Newby C et al. Impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing nonpsychosis mental health problems (NEON-O Trial): updated randomised controlled trial protocol. *Trials* 2022;23:90.
22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010;11:100-7.

23. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ* 2022;376:e067975.
24. Slade M, Powell R, Rosen A et al. Threshold Assessment Grid (TAG): the development of a valid and brief scale to assess the severity of mental illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35:78-85.
25. Rennick-Egglestone S. Principles for the production and dissemination of recruitment material for three clinical trials of an online intervention. *Trials* 2021;22:441.
26. Priebe S, Huxley P, Knight S et al. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 1999;45:7-12.
27. Herth K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17:1251-9.
28. Steger MF, Frazier P, Oishi S et al. The meaning in life questionnaire: assessing the presence of and search for meaning in life. *J Couns Psychol* 2006;53:80-93.
29. Carpinello SE, Knight EL, Markowitz FE et al. The development of the Mental Health Confidence Scale: a measure of self-efficacy in individuals diagnosed with mental disorders. *Psychiatr Rehabil J* 2000;23:236-43.
30. Barkham M, Bewick B, Mullin T et al. The CORE-10: a short measure of psychological distress for routine use in the psychological therapies. *Couns Psychother Res* 2013;13:3-13.
31. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments. <https://euroqol.org>.
32. Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36.
33. Beecham J, Knapp M. Costing psychiatric interventions. In: Thornicroft G (ed). *Measuring mental health needs*, 2nd ed. London: Gaskell, 2001:200-24.
34. Helsper EJ. A corresponding fields model for the links between social and digital exclusion. *Commun Theory* 2012;22:403-26.
35. Ryan P. Random allocation of treatments in blocks. *Stata Technical Bulletin* 1998;7:41.
36. Ryan P. Update to random allocation of treatments in blocks. *Stata Technical Bulletin* 1998;7:50.
37. Health Research Authority. Safety and progress reports (other research) procedural table. www.hra.nhs.uk.
38. Llewellyn-Beardsley J, Barbic S, Rennick-Egglestone S et al. IN-CRESE: development of an Inventory to Characterize Recorded Mental Health Recovery Narratives. *J Recovery Ment Health* 2020;3:25-44.
39. Hug N. Understanding matrix factorization for recommendation (part 1) – preliminary insights on PCA. <https://nicolas-hug.com>.
40. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C et al. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:40-9.
41. Leurent B, Gomes M, Faria R et al. Sensitivity analysis for not-at-random missing data in trial-based cost-effectiveness analysis: a tutorial. *Pharmacoeconomics* 2018;36:889-901.
42. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-108.
43. National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2022.
44. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from a UK population study. *Pharmacoeconomics* 2023;41:199-207.
45. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based costeffectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ* 2005;14:487-96.
46. Faria R, Gomes M, Epstein D et al. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Pharmacoeconomics* 2014;32:1157-70.
47. Kotera Y, Rennick-Egglestone S, Ng F et al. Assessing diversity and inclusivity is the next frontier in mental health recovery narrative research and practice. *JMIR Ment Health* 2023;10:e44601.
48. Kestel D. Transforming mental health for all: a critical role for specialists. *World Psychiatry* 2022;21:333-4.
49. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry* 2010;91:69-76.
50. Global System for Mobile Communications Association. The mobile economy: sub-Saharan Africa. www.gsma.com.
51. Zhang Z, Xia E, Huang J. Impact of the moderating effect of national culture on adoption intention in wearable health care devices: meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2022;10:e30960.
52. Marwaha JS, Kvedar JC. Cultural adaptation: a framework for addressing an often-overlooked dimension of digital health accessibility. *NPJ Digit Med* 2021; 4:143.
53. Bradstreet S, Allan S, Gumley A. Adverse event monitoring in mHealth for psychosis interventions provides an important opportunity for learning. *J Ment Health* 2019;28:461-6.

DOI:10.1002/wps.21176

Определение терапевтической резистентности при тревожных расстройствах: консенсусный подход, основанный на методе Дельфи

Katharina Domschke¹, Patrik D. Seuling¹, Miriam A. Schiele¹, Borwin Bandelow², Neeltje M. Batelaan³, Wicher A. Bokma³, Igor Branchi⁴, Karl Broich⁵, Julius Burkauskas⁶, Simon J.C. Davies^{7,8}, Bernardo Dell'Osso^{9,10}, Harry Fagan^{11,12}, Naomi A. Fineberg¹³, Toshi A. Furukawa¹⁴, Stefan G. Hofmann¹⁵, Sean Hood¹⁶, Nathan T.M. Huneke^{11,12}, Milan Latas^{17,18}, Nicky Lidbetter¹⁹, Vasilios Masdrakis²⁰, R. Hamish McAllister-Williams^{21,22}, Antonio E. Nardi²³, Stefano Pallanti^{24,25}, Brenda W.J.H. Penninx³, Giampaolo Perna²⁶, Steve Pilling²⁷, Stefano Pini²⁸, Andreas Reif^{29,30}, Soraya Seedat³¹, Gemma Simons^{11,32}, Shrikant Srivastava³³, Vesta Steibliene³⁴, Dan J. Stein³⁵, Murray B. Stein³⁶, Michael van Ameringen³⁷, Anton J.L.M. van Balkom³, Nic van der Wee^{38,39}, Peter Zwanzger^{40,41}, David S. Baldwin^{11,12,35}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center, Göttingen, Germany; ³Department of Psychiatry and Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Center for Behavioral Sciences and Mental Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ⁵Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany; ⁶Laboratory of Behavioral Medicine, Neuroscience Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania; ⁷Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁸Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ⁹Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy; ¹⁰Department of Mental Health and Addictions, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy; ¹¹Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ¹²Southern Health NHS Foundation Trust, Southampton, UK; ¹³University of Hertfordshire & Hertfordshire Partnership, University NHS Foundation Trust, Hatfield, UK; ¹⁴Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan; ¹⁵Department of Clinical Psychology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany; ¹⁶Division of Psychiatry, Medical School, University of Western Australia, Perth, WA, Australia; ¹⁷Clinic for Psychiatry, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ¹⁸Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia; ¹⁹Anxiety UK, Manchester, UK; ²⁰First Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ²¹Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle, UK; ²²Cumbria, Northumberland, Tyne & Wear NHS Foundation Trust, Newcastle, UK; ²³Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ²⁴Institute of Neuroscience, Florence, Italy; ²⁵Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA; ²⁶Department of Biological Sciences, Humanitas University, Milan, Italy; ²⁷Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Research Department of Clinical, Educational & Health Psychology, University College London, London, UK; ²⁸University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italy; ²⁹Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany; ³⁰Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology, Frankfurt am Main, Germany; ³¹Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ³²Solent NHS Trust, Southampton, UK; ³³Geriatric Mental Health, King George's Medical University, Lucknow, India; ³⁴Neuroscience Institute and Clinic of Psychiatry, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; ³⁵South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ³⁶Department of Psychiatry and School of Public Health, University of California San Diego, San Diego, CA, USA; ³⁷Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ³⁸Department of Psychiatry, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³⁹Leiden Institute for Brain and Cognition, Leiden, The Netherlands; ⁴⁰Clinical Center for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Kbo-Inn-Salzach Hospital, Wasserburg am Inn, Germany; ⁴¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwigs-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

Тревожные расстройства широко распространены и зачастую терапевтически резистентны, что требует проведения клинических исследований в поисках новых терапевтических вмешательств. Однако на данный момент нет общепринятого определения терапевтически резистентных тревожных расстройств (treatment-resistant anxiety disorders, TR-AD), что затрудняет проведение исследований. Мы использовали консенсусный подход, основанный на методе Дельфи, чтобы предоставить международно признанные, последовательные и полезные для клинической практики операциональные критерии TR-AD у взрослых. На основании международных клинических рекомендаций и доступного систематического обзора мы провели опрос по 29 аспектам TR-AD с возможностью свободного ответа. Также мы провели консенсусную встречу в онлайн-формате, где собрали экспертную группу из 36 международных специалистов и представителей заинтересованных сторон. Участники анонимно голосовали за полученные письменные утверждения в три этапа. Консенсус определялся как согласие с утверждением $\geq 75\%$ участников экспертной группы. Экспертная группа пришла к соглашению по ряду рекомендаций для определения TR-AD, предоставив детальные операциональные критерии состояния, а также модель стадирования. Группа также оценила дополнительные аспекты, включая эпидемиологические подгруппы, сопутствующие заболевания и биографические факторы, различия между TR-AD и «трудно поддающимися лечению» («difficult-to-treat») тревожными расстройствами, предпочтения и отношения пациентов к своим расстройствам, а также направления будущих исследований. Мы ожидаем, что данный консенсусный подход по методу Дельфи станет систематическим, последовательным и практическим клиническим руководством для помощи в разработке более эффективных доказательных поэтапных алгоритмов лечения тревожных расстройств.

Ключевые слова: тревожные расстройства, резистентность к лечению, консенсусные рекомендации, операционные критерии, паническое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство, доказательная помощь

Domschke K., Seuling P.D., Schiele M.A. et al. The definition of treatment resistance in anxiety disorders: a Delphi method-based consensus guideline. *World Psychiatry* 2024;23:113–123. DOI:10.1002/wps.21177

Тревожные расстройства – такие как специфические фобии, социальное тревожное расстройство, паническое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), а также сепарационная тревога и селективный мутизм¹, – представляют собой наиболее распространенные психические расстройства с совокупной 12-месячной распространенностью от 10 до 14%^{2,4}. Они несут значительное социоэкономическое бремя болезни⁵⁻⁷ и часто протекают тяжело, с большим процентом неустойчивых,

периодических ремиссий (в 32,1% случаев) или непрерывного течения (в 8,6% случаев), согласно проспективному 9-тилетнему исследованию⁸. Тревожные расстройства занимают шестое место среди всех расстройств, приводящих к нетрудоспособности, согласно показателю лет жизни, прожитых с инвалидностью (Years Lived with Disability, YLD)⁹. Тревожные расстройства занимают седьмое место среди группы лиц от 15 до 24 лет и пятнадцатое среди лиц от 25 до 49 лет по показателю лет жизни, скорректирован-

ных по нетрудоспособности (Disability Adjusted Life Years, DALYs)¹⁰.

Устойчивость к терапии является одним из факторов, способствующих хронизации тревожных расстройств. Особенно это касается панического расстройства с агорафобией, генерализованного тревожного расстройства (ГТР), социального тревожного расстройства¹¹⁻¹⁴. Хотя для этих расстройств доступны эффективные фармакологические и психотерапевтические варианты лечения, рекомендованные клиническими руководствами¹⁵ в качестве первой линии терапии – например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН) и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – лишь 50-67% пациентов демонстрируют терапевтический ответ после первой попытки лечения¹⁶⁻²¹. Следовательно, есть необходимость в клинических исследованиях новых фармакологических и психотерапевтических вмешательств специально для пациентов с TR-AD²². Также необходимы исследования прогностических маркеров и механизмов развития резистентности при тревожных расстройствах²³⁻²⁵.

Прежде чем проводить данную исследовательскую работу, необходимо было сформулировать международное консенсусное определение TR-AD, которого сейчас нет¹⁷⁻²⁶. Международные рекомендации, ориентированные на тревожные расстройства, не предоставляют четких критериев, способствующих выявлению или лечению пациентов с TR-AD^{15, 27-60}, за редким исключением. Так, в канадских клинических рекомендациях по лечению тревожных расстройств (Canadian Clinical Practice Guidelines for the Management of Anxiety Disorders)⁵¹ предлагают считать резистентными к лечению тех пациентов, которые «не реагируют на терапию первой или второй линии» (при паническом расстройстве), «не реагируют на несколько попыток медикаментозного лечения и/или КПТ» (при социальном тревожном расстройстве) или «не реагируют на несколько курсов терапии». В последней версии австралийских терапевтических рекомендаций (Australian Therapeutic Guidelines)⁵² резистентными считаются случаи, когда «нет ответа на начальную фармакотерапию для ГТР, панического расстройства и социального тревожного расстройства у взрослых и молодых людей, несмотря на применение эффективной дозы по крайней мере двух СИОЗС или ИОЗСН в качестве монотерапии в течение минимум 4 недель (полное действие может проявиться через 6 недель или более), а также после исключения альтернативных причин отсутствия терапевтического ответа».

Поиск в базе данных «Основные показатели результатов в исследованиях эффективности» (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials, COMET)⁵³ набора, определяющего TR-AD, не дал результатов. Кроме того, Рабочая группа по депрессии и тревоге Международного консорциума по оценке клинических исходов (International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Depression and Anxiety Working Group)⁵⁴ также не предоставила строгого определения TR-AD. Поиск в базе данных clinicaltrials.gov по текущим или завершенным исследованиям TR-AD показал либо отсутствие, либо только слишком общее определение этого состояния. Только одно завершенное исследование по социальному тревожному расстройству (ID: NCT00182455) использовало понятия отсутствия ответа и частичного ответа – т.е. показатель тяжести состояния >4 по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale - Severity, CGI-S) и >40 по Шкале социальной тревожности Лейбовица (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) – на терапии СИОЗС (14 недель), чтобы более точно определить терапевтическую резистентность.

В одном литературном обзоре¹¹ было предложено определение терапевтической резистентности панического расстройства как отсутствия достижения ремиссии после как минимум 6 месяцев «оптимального лечения» на основании показателей по Шкале тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) $\leq 7-10$, по Шкале нетрудоспособности Шихана (Sheehan Disability Scale) ≤ 1 по каждому пункту и по Шкале тяжести панического расстройства (Panic Disorder Severity Scale) ≤ 3 (без дополнительного пояснения). В систематическом обзоре Freire et al.¹⁴ было

предложено определить терапевтически резистентное паническое расстройство, как состояние, которое не отреагировало на, по меньшей мере, два адекватных курса лечения продолжительностью 8 недель с препаратами, признанными эффективными для этого расстройства в терапевтических дозах, или на стандартный курс КПТ¹⁴.

Единственный доступный на сегодняшний день систематический обзор⁵⁵ не смог выявить однозначного определения TR-AD в 62 исследованиях, изучавших этот вопрос. В 62,9% определений терапевтическая резистентность предполагалась после всего одного неэффективного курса терапии. В большинстве исследований (93%) для определения терапевтической резистентности требовалась резистентность к фармакотерапии и лишь 29% – резистентность к психотерапии. В значительной части исследований (43,5%) не указывалась конкретная группа препаратов, в то время как в некоторых исследованиях (24,2%) считалось необходимым проведение одного курса лечения препаратами групп СИОЗС/ИОЗСН. В большинстве исследований (54,8%) минимальная длительность курса составляла от 4 недель до 6 месяцев, при этом в 24,2% исследований использовался временной интервал в 8 недель. Часть исследований (41,9%) содержала критерии отсутствия терапевтического ответа (например, снижение балла по HAM-A после лечения <50%), однако в 58,1% исследований не было дано четкого определения. Наличие высокого уровня тревожной симптоматики после лечения выделяли как наиболее распространенный (46,8%) критерий для определения TR-AD во всех исследованиях. Обобщив эти подходы, авторы систематического обзора предложили определение TR-AD как сохранение уровня тревоги выше определенного уровня после отсутствия ответа как минимум на один курс фармакотерапии первой линии (СИОЗС, ИОЗСН) и как минимум одного курса психотерапии (КПТ), длительность не менее 8 недель в соответствии с протоколами лечения. «Неэффективность терапии» предлагали определять как разницу между показателями HAM-A до и после лечения менее 50%, или показатель улучшения по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – Improvement, CGI-I) после лечения >2.

В свете этого авторы недавнего обзора проспективных исследований определили терапевтическую резистентность психических заболеваний как насущную проблему и пришли к выводу, что «для определенных состояний, таких как мания, тревожные расстройства и ПТСР, все еще не согласованы консенсусные определения терапевтической резистентности». В настоящем исследовании мы впервые использовали консенсусный подход на основе метода Дельфи с целью предоставления международно согласованных, последовательных и клинически полезных операциональных критериев для TR-AD у взрослых, особенно для клинических фенотипов панического расстройства/агорафобии, ГТР и социального тревожного расстройства. Четкое определение критериев TR-AD может послужить основой для будущего изучения механизмов развития состояний и формирования ответа, а также для клинических исследований фармако- и психотерапии. Это поможет направить усилия на разработку более прицельных и персонализированных вариантов лечения, что позволит снизить индивидуальное и общественное бремя болезни, связанное с тревожными расстройствами.

МЕТОДЫ

Исследование было начато Исследовательской группой по тревожным расстройствам (Anxiety Disorders Research Network, ADRN), являющейся международным объединенным междисциплинарным научным сообществом, при поддержке Европейской коллегии нейробиофармакологии (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP). В настоящее время в ADRN входят 28 участников из 14 стран, и основная цель их работы – решение актуальных вопросов в области тревожных и смежных расстройств.

Подгруппа из 15 участников ADRN с клиническим и/или фундаментальным научным опытом в области TR-AD образовала основную экспертную группу для данного иссле-

дования. Еще 18 экспертов (профессора, клиницисты, ученые в области фундаментальных наук) и три ключевых представителя заинтересованных сторон (два представителя регулирующих органов и представитель организации по защите интересов взаимной помощи) были выбраны для формирования окончательной экспертной группы (см. дополнительную информацию).

Метод Дельфи был определен наиболее подходящим инструментом для разработки консенсусного определения TR-AD⁵⁷⁻⁶⁰. Метод применялся в соответствии с Руководством по проведению исследований по методу Дельфи и представлению отчетов о них (Guidance on Conducting and Reporting DELphi studies, CREDES)⁶¹, а также с методом, используемым для разработки консенсусного подхода по определению терапевтически резистентной депрессии в клинических исследованиях⁶². Исследование зарегистрировали во Фрайбургском регистре клинических исследований (Freiburger Register für Klinische Studien, FRKS) под номером FRKS004463, и оно было одобрено Этическим комитетом Фрайбургского университета (Ethics Committee of the University of Freiburg (23-1021-S1)).

На основе обзора литературы и очной встречи основной экспертной группы ADRN в октябре 2022 года были определены 29 основных утверждений для включения в начальный опросник. В ноябре 2022 года опросник вместе с обзором текущей доказательной базы по TR-AD разослали основным экспертам. В марте 2023 года заполненные анонимно опросники и рецензированную версию обзора выслали обратно членам общей экспертной группы. Экспертов пригласили на онлайн-совещание, чтобы с использованием стандартных групповых техник прийти к одному выводу и согласовать формулировки консенсусных утверждений. С помощью онлайн-платформы REDCap[®] 15 черновых версий консенсусного руководства отправили экспертной группе. В течение трех заранее определенных раундов (в мае, июне и июле 2023 года) все участники анонимно оценивали свое согласие с каждым из утверждений по горизонтальной 9-балльной шкале Ликерта (опция «нет ответа» была доступна) и могли комментировать или предлагать изменения в формулировке или содержании утверждений. После каждого итеративного раунда участники получали обратную связь в виде совокупного статистического представления общих ответов экспертов и доступ к анонимным комментариям своих коллег (см. Рисунок 1 и дополнительную информацию).

Если участники выставляли оценку от 1 до 3 на шкале Ликерта для утверждения, то предполагалось низкое согласие. Оценка от 4 до 6 указывала на умеренное согласие с утверждением. Когда утверждение получало оценку от 7 до 9, оно считалось согласованным в существенной степени⁶³. Консенсус относительно утверждения считался достигнутым, когда $\geq 75\%$ участников соглашались с утверждением, т.е. выставляли оценку от 7 до 9. Это соответствует разработке других основных наборов критериев⁶⁴⁻⁶⁷, а также Системе оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)⁶⁸. Те, кто выбирал вариант «нет ответа», удалялись из знаменателя при определении консенсуса. Утверждения, получившие менее или около 75% консенсуса в первом и втором раундах, были исключены или изменены на основе свободных текстовых ответов, предоставленных экспертной группой. Далее их вынесли на голосование во втором и третьем раундах (см. дополнительную информацию). 14 окончательных консенсусных рекомендаций по TR-AD, утвержденных в третьем раунде, кратко изложены в Таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспертная группа решила, что операциональное определение TR-AD будет полезным в клинических исследованиях фармакотерапии, психотерапии и других терапевтических подходов (нейромодуляции или техник виртуальной реальности, использование перепрофилированных препаратов, таких как кетамин, псилоцибин или 3,4-метилендиокси-N-метиламфетамин, MDMA) (см. Таблицу 1, утверждение 1).



Рисунок 1. Схема процесса на основе метода Дельфи ADRN – Исследовательская сеть тревожных расстройств (Anxiety Disorders Research Network)

Это определение позволит проводить клинические исследования с хорошей внешней валидностью, направленные на улучшение доказательных алгоритмов лечения и рекомендаций при отсутствии терапевтического ответа или резистентности. Определение TR-AD было особенно актуальной задачей с учетом отсутствия данных пациентов в клинических исследованиях, необходимых для государственной регистрации и регулирования терапевтических вмешательств. Операциональное определение TR-AD также было признано важным для исследований (био)маркеров и (био)механизмов резистентности (см. Таблицу 1, утверждение 2).

Операционализация отсутствия ответа на терапию

Экспертная группа проголосовала за то, чтобы определение ответа / отсутствия ответа на терапию желательно (но необязательно) основывалось на результатах как клинических шкал, так и самоопросников. Также определить TR-AD можно с помощью самооценочных шкал (см. Таблицу 1, утверждение 3). Некоторые участники экспертной груп-

Таблица 1. Результаты консенсуса по определению критериев тревожных расстройств, устойчивых к лечению (TR-AD)

Номер	Утверждение	Средний балл ± стандартное отклонение по 9-балльной шкале Ликерта	Процент согласия
Общие замечания			
1	Определение TR-AD полезно для клинических испытаний фармако- и психотерапевтических подходов, необходимых для их внедрения	8,74±0,58	100
2	Определение TR-AD полезно для исследований, например, механизмов и биомаркеров развития расстройства и ответа на терапию	8,68±0,60	100
Операциональное определение			
3	Определение терапевтической резистентности в идеале, но необязательно, должно основываться как на оценках наблюдателя, так и на самоотчетах.	8,23±0,99	90.3
4	Отсутствие терапевтического ответа при тревожных расстройствах может быть определено как неспособность достичь клинически значимого снижения тяжести симптомов в ходе курса терапии. Это может быть отражено снижением показателей по Шкале тревожности Гамильтона <50%, или показателей по Шкале тревожности Бека <50%, или >2 по Шкале общего клинического впечатления.	8,35±0,75	96.8
4a	Необязательные специфические критерии отсутствия терапевтического ответа при социальном тревожном расстройстве: снижение показателей по самоотчету Шкалы социальной тревожности Лейбовица (LSAS-SR) <28% или снижение показателей по оценке врача данной шкалы (LSAS-CA) <29%.	8,21±1,11	89.7
4b	Необязательные специфические критерии отсутствия терапевтического ответа при ГТР: оценка по 7-балльной Шкале ГТР (GAD-7) <4 баллов или оценка по Пенсильванскому опроснику беспокойства <9% или <4 баллов.	8,03±1,09	89.7
4c	Необязательные специфические критерии отсутствия терапевтического ответа при паническом расстройстве/агорафобии: снижение баллов по шкале тяжести панического расстройства <40% или снижение баллов по шкале панической агорафобии <23%.	8,03±1,09	89.7
5	Определение резистентности к фармакотерапии при тревожных расстройствах должно основываться, по крайней мере, на отсутствии ответа на два курса монотерапии препаратами первой линии, одобренными для лечения тревожных расстройств и рекомендованными клиническими руководствами (два разных класса, например, один курс СИОЗС плюс один курс ИОЗСН, кломипрамин или прегабалин в случае ГТР) с использованием по меньшей мере минимальных рекомендованных доз в течение не менее 6–8 недель каждая, желательно при документально подтвержденной приверженности терапии.	8,50±0,73	100
6	Определение резистентности к психотерапии при тревожных расстройствах должно основываться на отсутствии ответа на, по крайней мере, один курс проводимой согласно протоколам сертифицированным терапевтом психотерапии первой линии, такой как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), с достаточной интенсивностью (например, достаточное количество экспозиций, домашнее задание, приверженность) и продолжительностью (в зависимости от типа тревожного расстройства, например, 12-20 недель для ГТР, панического расстройства/агорафобии или социального тревожного расстройства).	8,07±1,55	96.7
Модель стадирования			
7	Модель стадирования может охватывать спектр пациентов с различными уровнями устойчивости к лечению, включая: 1. отсутствие ответа ЛИБО на два полноценных курса фармакотерапии, ЛИБО на не менее один полноценный курс психотерапии 2. отсутствие ответа на два полноценных курса фармакотерапии И на не менее один полноценный курс психотерапии 3. отсутствие ответа на несколько курсов (поли)фармакотерапии И несколько полноценных курсов психотерапии	8,29±0,82	100
Дополнительные аспекты			
8	Сопутствующие заболевания, в том числе депрессия, злоупотребление психоактивными веществами или расстройства личности, не должны влиять на операциональное определение TR-AD, но их наличие должно регистрироваться и рассматриваться постфактум.	8,65±0,61	100
9	Разделение на подгруппы людей с тревожными расстройствами (например, по полу, возрасту, менопаузе, перинатальному периоду) не должно влиять на операциональное определение TR-AD, но должно регистрироваться и рассматриваться постфактум.	8,61±0,62	100
10	Конкретные биографические факторы (например, события в жизни, травма в анамнезе) не должны влиять на операциональное определение TR-AD, но их наличие должно регистрироваться и рассматриваться постфактум.	8,58±0,67	100
11	Продолжительность расстройства и количество эпизодов не должны влиять на операциональное определение TR-AD, но они должны регистрироваться и рассматриваться постфактум, учитывая, что TR-AD по определению может повлечь за собой более длительную продолжительность болезни и что разграничение отдельных эпизодов может быть затруднено.	8,65±0,61	100

Таблица 1. Результаты консенсуса по определению критериев тревожных расстройств, устойчивых к лечению (TR-AD) (Окончание)

Номер	Утверждение	Средний балл ± стандартное отклонение по 9-балльной шкале Ликерта	Процент согласия
12	Исследования биомаркеров и других предикторов и механизмов TR-AD могут быть полезны в будущем.	8,71±0,59	100
13	Важно проявлять эмпатию и не осуждать пациентов, страдающих TR-AD, включать их социальное окружение в диагностический и терапевтический процесс, где это уместно, и уважать предпочтения пациентов после того, как они будут полностью проинформированы о сравнительной эффективности различных методов лечения, основанных на действующих официальных рекомендациях.	8,68±0,60	100
14	В будущем следует обсудить достоинства термина «терапевтически резистентное тревожное расстройство» в нормативном контексте на фоне потенциальных недостатков и с учетом потенциально более всеобъемлющего термина, такого как «трудно поддающееся лечению тревожное расстройство», который может быть более полезен в клиническом контексте.	8,32±0,79	100

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

пы предположили, что клинические шкалы, вероятно, лучше подходят для фармакологических исследований, а самоопросники – для психотерапевтических исследований. Было высказано предположение, что клинические шкалы, возможно, увеличивают размер эффекта^{69,70}, но в то же время могут быть более чувствительными к изменениям и могут применяться адекватно слепым способом.

Самоопросники лучше фиксируют эмоциональный опыт пациента^{71,72}, качество жизни и симптомы, влияющие на более широкие аспекты жизни. Однако они полезны больше для оценки ремиссии, чем резистентности. Для полного достижения международного консенсуса рекомендуемые экспертной группой шкалы следует перевести, валидировать и использовать на как можно большем количестве языков и в разных странах.

Экспертная группа сошлась во мнении, что отсутствие терапевтического ответа при тревожных расстройствах определяется как неспособность достичь клинически значимого снижения тяжести симптомов в ходе курса терапии. Это должны отражать показатель HAM-A <50%, или показатель <50% по шкале BAI, или оценкой CGI-I >2 (см. Таблицу 1, утверждение 4). Это окончательное мнение, хотя некоторые участники панели предлагали использовать порог снижения в 25% или 30%. В целом, процентное снижение, указывающее на отсутствие терапевтического ответа, казалось предпочтительнее, чем только оценки после лечения, поскольку может наблюдаться значительная неоднородность в оценках тяжести состояния до начала терапии. Было также отмечено, что операциональная оценка терапевтической резистентности, основанная лишь на степени уменьшения симптомов, может недостаточно полно отражать полную картину того, насколько хорошо пациент себя чувствует в долгосрочной перспективе, что может быть лучше отражено баллами по Шкале нетрудоспособности Шихана.

Также экспертная группа согласовала дополнительные рекомендации, как определять терапевтическую резистентность ряда тревожных расстройств.

Для социального тревожного расстройства эксперты предложили считать отсутствием терапевтического ответа снижение балла <28% по LSAS-SSR (самооценка) или <29% по LSAS-CA (оценка врача) (см. Таблицу 1, утверждение 4а). Хотя, как сообщалось, общий пороговый балл LSAS, равный 30, отражает наилучший баланс специфичности и чувствительности⁷³, экспертная группа в очередной раз согласилась с тем, что абсолютные баллы не учитывают первоначальную тяжесть заболевания и, следовательно, не должны включаться в определение отсутствия терапевтического ответа.

В качестве дополнительных операциональных критериев для определения отсутствия терапевтического ответа при ГТР эксперты сошлись на снижении балла <4 по шкале GAD-7 или на <9% или <4 балла по Пенсильванской шкале беспокойства (см. Таблицу 1, утверждение 4б). Обсуждались пороговые значения GAD-7 ≥8 или ≥10, но они были отброшены, поскольку абсолютные баллы не учитывают

первоначальную тяжесть заболевания. Некоторые участники дискуссии утверждали, что GAD-7 не следует использовать в качестве единственного показателя отсутствия терапевтического ответа при ГТР, поскольку в некоторых исследованиях не удалось определить пороговую оценку с адекватно сбалансированной чувствительностью и специфичностью для ГТР⁷⁴⁻⁷⁶. Сообщалось, что GAD-7 обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для тревожных расстройств в целом, но низкой специфичностью для ГТР⁷⁷.

Для определения отсутствия терапевтического ответа при паническом расстройстве и/или агорафобии экспертная группа рекомендовала дополнительные операциональные критерии в виде снижения балла <40% по Шкале тяжести панического расстройства или <23% по Шкале паники и агорафобии (см. Таблица 1, утверждение 4с). Критерии снижения балла <50% по Шкале тяжести панического расстройства или <50% снижения количества панических атак обсуждались, но не были включены в операциональное определение.

Резистентность к фармакотерапии (TR-AD, устойчивое к фармакотерапии)

Для полевых испытаний, необходимых для регистрации и регулирования терапевтических подходов, может быть полезно различать резистентность к фармакотерапии и психотерапии. Экспертная группа согласилась, что TR-AD следует определять как отсутствие ответа на, по меньшей мере, два отдельных курса фармакологической монотерапии препаратами первой линии. Препараты должны быть утверждены для лечения тревожных расстройств Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug Administration, FDA) или Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), другими равнозначными регуляторными организациями, а также они должны быть рекомендованы клиническими руководствами. Курсы лечения должны включать два разных класса, например, один курс СИОЗС плюс один курс ИОЗСН, кломипрамин или прегабалин в случае ГТР) с использованием по меньшей мере минимальных рекомендованных доз в течение не менее 6–8 недель каждая, желательно при документально подтвержденной приверженности терапии.

Эксперты обсуждали вопрос, следует ли включать отсутствие ответа на бензодиазепины в определение фармакотерапии TR-AD. Утверждалось, что большинство руководств не рекомендуют бензодиазепины в качестве препаратов первой линии для лечения тревожных расстройств. Что касается определения того, как долго должен длиться курс фармакотерапии, чтобы можно было оценить его эффективность, рассматривались временные рамки от 4 до 12 недель, но окончательный консенсус был достигнут в отношении продолжительности лечения 6–8 недель. Терапевтический лекарственный мониторинг для обеспечения опти-

мального дозирования и оценки «псевдорезистентности» к лечению из-за отсутствия приверженности или статуса быстрого метаболизатора считался желательным, но неосуществимым в большинстве рутинных клинических условий. Однако «псевдорезистентность» к лечению в целом следует исключить, принимая во внимание приверженность лечению, а также дополнительные факторы, такие как возраст и функция почек/печени.

Резистентность к психотерапии (TR-AD, устойчивое к психотерапии)

Экспертная группа согласилась, что резистентность тревожных расстройств к психотерапии должна определяться как отсутствие ответа на, по крайней мере, один курс доказательной стандартизированной (желательно в соответствии с протоколами) психотерапии, такой как КПТ. Терапия должна проводиться квалифицированным психотерапевтом с достаточной интенсивностью и продолжительностью, желательно с включением в курс достаточного количества экспозиционных упражнений, а также мониторинга между сеансами в виде «домашних заданий» и учитывающая комплаентность пациента (см. Таблицу 1, утверждение 6).

В зависимости от типа тревожного расстройства был предложен диапазон от одного сеанса (для специфических фобий) до 20 недель (в случае ГТР, панического расстройства/агорафобии или социального тревожного расстройства) в качестве подходящего временного интервала. Для последних состояний был достигнут консенсус относительно минимальной продолжительности – 12–20 недель, а также минимального количества сеансов – 20. Индивидуальные сеансы определили как предпочтительные, однако групповые или онлайн-форматы рассмотрели как потенциальные альтернативы.

Модель стадирования и мультимодальная терапевтическая резистентность

Группа дополнительно предложила недихотомическую, стадийную модель TR-AD по аналогии с теми, которые были предложены для обсессивно-компульсивного расстройства⁷⁸ и большого депрессивного расстройства⁷⁹⁻⁸¹ (см. Таблицу 1, утверждение 7). Эта модель, или псевдолинейная шкала степени резистентности, позволила бы более подробно описывать выборку в клинических исследованиях, в том числе необходимых для регистрации и регулирования терапевтических подходов. Данная модель позволяет распределить выборку по димENSIONАЛЬНОМУ спектру терапевтической резистентности, варьирующейся от изолированной резистентности к фармако или психотерапии до комбинированной резистентности к нескольким курсам различных терапевтических методов, проводимых в разных эпизодах тревожного расстройства. Такая гибкость особенно актуальна для тревожных расстройств, поскольку фармако и психотерапия считаются одинаково эффективными при этих расстройствах и поскольку резистентность к фармакотерапии не исключает формирования ответа на психотерапию и наоборот, а также на комбинацию этих двух методов. Кроме того, (биологические) механизмы формирования резистентности к психо и фармакотерапии могут частично различаться.

Дополнительные аспекты

Экспертная группа согласилась с тем, что сопутствующие психические расстройства – особенно депрессия, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, а также расстройства личности не должны влиять на операциональное определение TR-AD, однако должны регистрироваться и учитываться постфактум (см. Таблицу 1, утверждение 8). Кроме того, выделение подгрупп по полу и возрасту не считалось необходимым для операционального определения TR-AD, но они могут быть важны для последующего анализа, а также для подбора терапии. Например, женщины в перинатальном периоде или в перинатальном периоде, дети/подростки, а также пожилые пациенты с ухуд-

шающейся функцией почек или печени требуют особого внимания (см. Таблицу 1, утверждение 9).

Биографические факторы, такие как социально-экономический статус, социальная поддержка, конкретные события в жизни (например, детские травмы, острый или хронический стресс), а также воздействие новых анксиогенных факторов или ситуаций во время лечения могут оказывать влияние на формирование терапевтической резистентности^{19,82,83}. Однако для упрощения и отражения естественных условий практики эти факторы, по мнению экспертов, не следует включать в операциональное определение TR-AD, а регистрировать, например, в качестве «спецификаторов», отслеживать и принимать во внимание при ретроспективном анализе постфактум для выделения более однородных выборок и персонализации терапии (см. Таблицу 1, утверждение 10).

Экспертная группа согласилась с тем, что длительность (нелеченого) заболевания и количество эпизодов или рецидивов, хотя и влияют на терапевтическую резистентность у некоторых пациентов⁸⁴⁻⁸⁶, не должны включаться в определение TR-AD, но должны быть зарегистрированы и учтены постфактум (см. Таблицу 1, утверждение 11). Следует отметить, что TR-AD обычно предполагают более длительную продолжительность заболевания, что влечет за собой потенциальную тавтологию. Кроме того, может быть трудно четко отграничить конкретные эпизоды заболеваний. В то время как для традиционных клинических исследований для регистрации и регулирования терапевтических подходов может быть полезно ограничить количество предыдущих неэффективных попыток лечения, чтобы увеличить вероятность улучшения, комиссия решила не предлагать утверждение о максимальном количестве предыдущих неэффективных попыток. Однако было высказано предположение, что они должны регулярно регистрироваться и рассматриваться постфактум.

«Терапевтически резистентное тревожное расстройство» vs «трудно поддающееся лечению тревожное расстройство»

Эксперты согласились использовать термин «терапевтически резистентное тревожное расстройство» (TR-AD), поскольку он широко известен и используется в нынешней нормативной документации и применяется для других расстройств в международной номенклатуре. Однако эксперты признали, что термин «трудно поддающееся лечению тревожное расстройство» можно рассматривать как потенциально более всеобъемлющий, который может быть более полезен в клинической практике (см. Таблицу 1, утверждение 14).

Считается, что термин TR-AD четко указывает на резистентность расстройства, а не самого пациента; на отсутствие ответа лишь на доступные сейчас методы терапии; на прошлое пациента, но не на его будущее; на уважительное отношение к взаимоотношениям врача и пациента. Кроме того, этот термин представляет собой четкое определение, которое можно использовать для одобрения и регулирования препаратов и других терапевтических подходов. Альтернативный термин «трудно поддающееся лечению тревожное расстройство» – по аналогии с «трудно поддающейся лечению депрессией»⁸⁷ – предложен как более всесторонний и многомерный концепт, который, вероятно, больше подходит для клинической практики, а не исследований, и кажется менее стигматизирующим, пессимистичным и демотивирующим для пациента⁸⁸.

Термин «трудно поддающееся лечению тревожное расстройство» позволяет учитывать непереносимость, отказ или противопоказания к лечению, а также влияние условий жизни, сопутствующих заболеваний и других факторов на результаты лечения, а не только на отсутствие терапевтического ответа. Также оно не сводится к одной точке во времени, когда критерии TR-AD выполняются. Однако некоторые эксперты высказали опасения, что слово «трудный» пациенты могут воспринять в отношении себя, что может уменьшить надежду на будущие попытки лечения. Кроме того, это может подразумевать, что успешные мето-

Таблица 2. Определение терапевтически резистентных тревожных расстройств (TR-AD): главные консенсусные рекомендации

Неэффективное лечение:

<50% снижения балла по Шкале HAM-A

или

<50% снижения балла по Шкале BAI

или

Балл по Шкале CGI-I >2

Фармакотерапевтическая резистентность:

Отсутствие ответа на как минимум два полноценных курса монотерапии препаратами

Использование препаратов первой линии, согласно клиническим рекомендациям (два разных класса, например, один СИОЗС плюс один ИОЗСН, клонипрамин или прегабалин, в случае лечения ГТР)

Использование препаратов по крайней мере в минимальной эффективной дозе

Длительность каждого курса как минимум 6–8 недель каждый

Желательно, чтобы была задокументирована приверженность пациента лечению

Психотерапевтическая устойчивость к лечению:

Отсутствие ответа на полноценный курс (проводимый сертифицированным специалистом) психотерапии первой линии (например, КПТ)

Достаточная интенсивность психотерапии (например, достаточное количество экспозиций, домашние задания для клиента, его приверженность терапии)

Достаточная длительность психотерапии (например, 12–20 недель для ГТР, ПР/АФ или СТР)

Стадийная модель:

Отсутствие ответа ЛИБО на два полноценных курса фармакотерапии, ЛИБО на не менее один полноценный курс психотерапии

Отсутствие ответа на два полноценных курса фармакотерапии И на не менее один полноценный курс психотерапии

Отсутствие ответа на несколько курсов (поли)фармакотерапии И несколько полноценных курсов психотерапии (MTR-AD)

HAM-A – Hamilton Anxiety Scale, Шкала тревоги Гамильтона

BAI – Beck Anxiety Inventory, Шкала тревоги Бека

CGI-I – Clinical Global Impression Scale – Improvement, показатель

улучшения по Шкале общего клинического впечатления

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

ПР/АФ – паническое расстройство с агорафобией

СТР – социальное тревожное расстройство

MTR-AD – мультимодальная терапевтическая резистентность

тревожных расстройств

ды лечения должны быть «легкими» и прямолинейными, в то время как на самом деле лечение может быть весьма эффективным, несмотря на очень сложное, атипичное или «трудное» клиническое проявление или «трудный» терапевтический процесс.

Таким образом, оба термина имеют место. TR-AD – как удобный общепринятый конструкт для клинических исследований, в то время как «трудно поддающиеся лечению» представляют собой более комплексный термин, «дорожную карту» для врачей в исследованиях эффективности лечения и в клинической практике⁸⁹. Однако критерии «трудно поддающихся лечению тревожных расстройств» не определены, их еще предстоит установить на основе результатов исследований.

Предпочтения людей с тревожными расстройствами и их отношение к терминам

В целом, присваивание людям «ярлыка» TR-AD или определение их расстройств как «трудно поддающегося лечению» может выглядеть как проявление стигматизации. Следовательно, важно проявлять эмпатию и не осуждать лиц с терапевтической резистентностью. Также необходимо осознанно подходить к общению с пациентами и использовать уважительные фразы (например, «пациент с TR-AD», а не «тревожный пациент» или «пациент, трудно поддающийся лечению»). С другой стороны, предоставле-

ние операционального определения для TR-AD может на самом деле освободить пациентов от ощущения вины за свое состояние и помочь в дестигматизации диагноза.

Необходимо, чтобы люди с тревожными расстройствами были полностью осведомлены о сравнительной эффективности различных методов лечения на основе текущих официальных рекомендаций и чтобы их предпочтения учитывались. Следует учитывать, что определенные группы лекарств или методов психотерапии могут быть неприемлемыми или несвоевременными с точки зрения пациента или что определенные варианты лечения просто могут быть недоступны или оказаны некомпетентно. Кроме того, учитывая, что многие пациенты с TR-AD уже прошли через многочисленные курсы фармако и/или психотерапии, определение TR-AD не должно ограничиваться относительно коротким сроком заболевания или максимальным числом неудачных предыдущих курсов, так как это будет дискриминировать пациентов, исключая их из клинических исследований потенциально более эффективных методов терапии.

В будущих попытках дальнейшего уточнения определения TR-AD надлежит рассмотреть включение самоопросников качества жизни и уровня функционирования – например, Шкалы нетрудоспособности Шихана для оценки утраты трудоспособности или Европейскую шкалу «Психосоциальные факторы, имеющие отношение к заболеваниям головного мозга» (Psychosocial fActors Relevant to BrAin DISorders in Europe, PARADISE 24)⁹⁰. Более того, «минимально значимые различия» среди показателей самоотчетов пациентов следует учитывать больше (например, минимальные количественные изменения в соответствующих переменных исследования могут отражать значительное субъективное улучшение или ухудшение для самого пациента)⁹¹. В целом, необходимо больше взаимодействовать с пациентами, включать социальную среду пациентов в диагностический и терапевтический процесс при необходимости, быть открытыми, содействовать инклюзивности, обеспечивать непрерывность оказания помощи, давать надежду и показывать перспективу (см. Таблицу 1, утверждение 13).

Направления исследований

Исследования клинических, (эпи)генетических, протеомных, метаболомных, микробиомных, физиологических и нейровизуализационных биомаркеров как предикторов терапевтической резистентности были встречены экспертами с одобрением (см. Таблицу 1, утверждение 12). Тем не менее, все эксперты признали, что в настоящее время информации о биомаркерах для формирования каких-либо достоверных выводов недостаточно⁹²⁻⁹⁵.

Данные о рутинной жизни пациентов, такие как анализ ходьбы или данные актиграфии, получаемые на основе времени/событий с использованием экологической экспресс-оценки, могут предоставить дополнительные маркеры терапевтической резистентности тревожных расстройств⁹⁶⁻⁹⁹. Машинное обучение также может помочь в интеграции биологических, биографических и экологических данных⁸².

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы ожидаем, что полученные на основе метода Дельфи консенсусные операциональные критерии TR-AD (см. Таблицу 2) станут систематическим, последовательным и практичным руководством для определения этого состояния и, таким образом, помогут в разработке более эффективных клинических исследований, в том числе и необходимых для регистрации и регулирования новых терапевтических подходов. Эти усилия в конечном итоге могут привести к разработке более эффективных доказательных алгоритмов терапии TR-AD.

Метод Дельфи рассматривается как «наилучший» способ достижения международного консенсуса по какой-либо исследовательской или клинической проблеме. Международные эксперты и представители заинтересованных сторон, выбранные для этого исследования, отражают широкий спектр знаний и опыта в данной области.

Процент полученных ответов в трех последовательных раундах голосования не достигал 100% (первое голосование: 80,6%; второе голосование: 94,4%; третье голосование: 86,1%), что соответствует данным других исследований, основанных на методе Дельфи, где процент ответов варьируется от 45% до 93% в течение трех раундов голосования¹⁰⁰.

Включение как фармако-, так и психотерапии в критерии TR-AD не так распространено в других определениях терапевтически резистентных психических расстройств, хотя часто считается подходящим или даже необходимым¹⁰¹⁻¹⁰³.

Мы признаем, что эксперты или представители заинтересованных сторон, не включенные в нашу экспертную группу, могут иметь различные точки зрения на то, как следует концептуализировать TR-AD, что может ограничить обобщаемость предложенных критериев. Поэтому на следующем этапе представленную здесь концептуализацию TR-AD следует подвергнуть эмпирическому исследованию и валидации. В будущем более детализированное и, возможно, многомерное определение TR-AD, включающее несколько модальностей (например, самоотчет пациентов и оценки врача, биологические/физиологические параметры), охватывающее различные факторы (например, события жизни, непереносимость терапии, психосоциальное функционирование, сопутствующие заболевания) и подразумевающее взгляд на весь период жизни пациента, может повысить конструктивную валидность и лучше отразить сложную и многоаспектную природу тревоги, включая ее волнообразное течение^{17,20,104,105}. Определение таких основных наборов параметров может проводиться в соответствии со стандартами Core Outcome Set – STAndards for Development (COS-STAD)¹⁰⁶ и Core Outcome Set – STAndards for Reporting (COS-STAR)¹⁰⁷.

Следует отметить, что представленные консенсусные критерии для TR-AD применимы только для взрослых пациентов. Критерии TR-AD в детском, подростковом и пожилом возрасте остаются предметом будущих исследований¹⁰⁸⁻¹¹¹. В этом же направлении диагностические единицы «сепарационное тревожное расстройство» и «селективный мутизм», ранее классифицированные в разделе DSM-IV «Расстройства, обычно выявляемые в раннем детстве или подростковом возрасте» и теперь перечисленные в разделе DSM-5 по тревожным расстройствам¹¹²⁻¹¹⁴, требуют исследования с точки зрения формирования терапевтической резистентности во взрослом возрасте.

Желательно выявить факторы, предсказывающие и обуславливающие развитие терапевтической резистентности при тревожных расстройствах. Некоторые исследования, ограниченные по качеству и крайне гетерогенные по дизайну, указывают на ряд потенциальных факторов риска – например, высокий уровень эмоциональности в семье, более высокая тяжесть и длительность расстройства, более ранний возраст начала или наличие сопутствующих состояний – однако данные находки пока не были подтверждены в дальнейших исследованиях. Также идет поиск надежных и валидных биомаркеров высокого риска формирования резистентности, что было бы полезно для создания персонализированных алгоритмов лечения для этих пациентов^{22,23,25,93,94,115}.

На сегодняшний день не существует международно признанных доказательных руководств по лечению пациентов с TR-AD. Клинические рекомендации^{13,18,19,26,116-119} включают переход к другим препаратам внутри одного класса или к другому классу; стратегии аугментации с другими антидепрессантами, антипсихотиками или противосудорожными препаратами; комбинирование фармакотерапии и психотерапии, а также лечение сопутствующих психических и/или соматических расстройств, осложняющих курс лечения.

Операциональные критерии TR-AD основанные на методе Дельфи, могут способствовать проведению клинических исследований, исследующих потенциальную эффективность инновационных фармакологических, психотерапевтических и нейростимуляционных методов терапии. В частности, потенциально эффективными могут оказаться методы психотерапии «третьей волны» – терапия приня-

тия и ответственности, практики осознанности (майндфулнесс), метакогнитивная терапия и терапия, сфокусированная на сострадании¹²⁰⁻¹²⁴, а также новые фармакологические препараты, направленные на моноаминовые нейромедиаторы (включая психоделики), ГАМК, глутамат, каннабиноидные, холинергические и нейропептидные системы^{125,126}.

Мы ожидаем, что предложенные операциональные критерии TR-AD, основанные на методе Дельфи, станут основой новых фармако и психотерапевтических клинических исследований, что позволит разработать новые персонализированные и таргетные подходы к лечению пациентов TR-AD. Это, в свою очередь, позволит сократить индивидуальное и общественное социальноэкономическое бремя тревожных расстройств. Если данные критерии будут эмпирически подтверждены, их можно будет распространить, заручившись одобрением профессиональных ассоциаций и органов здравоохранения, чтобы облегчить их внедрение в рутинную практику.

БЛАГОДАРНОСТИ

D.S. Baldwin, B. Bandelow, I. Branchi, J. Burkauskas, S.J.C. Davis, B. Dell’Osso, K. Domschke, N.A. Fineberg, M. Latas, V. Masdrakis, S. Pallanti, S. Pini, M.A. Schiele, N. van der Wee and P. Zwanzger – членам Anxiety Disorders Research Network (ADRN) of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Дополнительная информация по исследованию доступна по ссылке: https://osf.io/3mjgb/?view_only=46f866499b2441958d10321a8bfa47c5

Перевод: Васильева Эввали Николаевна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Коврижных Иван Владимирович, г. Санкт-Петербург

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655-79.
3. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:169-84.
4. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al. Lifetime prevalence and age of onset distributions of mental disorders in the World Health Organization’s World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.
5. Craske MG, Stein MB, Eley TC et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17024.
6. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155-62.
7. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA et al. Anxiety disorders. *Lancet* 2021;397: 914-27.
8. Solis EC, van Hemert AM, Carlier IVE et al. The 9-year clinical course of depressive and anxiety disorders: new NESDA findings. *J Affect Disord* 2021; 295:1269-79.
9. Baxter AJ, Vos T, Scott KM et al. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med* 2014;44:2363-74.
10. 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.
11. Chen MH, Tsai SJ. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 70:219-26.
12. Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety: definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:191-206.
13. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B et al. Optimizing treatment in social phobia: a review of treatment resistance. *CNS Spectr* 2004;9:753-62.
14. Freire RC, Zugliani MM, Garcia RF et al. Treatment-resistant panic disorder: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:159-68.
15. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of

- anxiety, obsess-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:79-117.
16. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2006;11:805-14.
 17. Loerinc AG, Meuret AE, Twohig MP et al. Response rates for CBT for anxiety disorders: need for standardized criteria. *Clin Psychol Rev* 2015;42:72-82.
 18. Sanderson WC, Bruce TJ. Causes and management of treatment-resistant panic disorder and agoraphobia: a survey of expert therapists. *Cogn Behav Pract* 2007;14:26-35.
 19. Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012;26:583-9.
 20. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR et al. Chronicity, relapse, and illness course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety* 2003;17:173-9.
 21. Springer KS, Levy HC, Tolin DF. Remission in CBT for adult anxiety disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;61:1-8.
 22. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety related disorders. *Pharmacol Ther* 2019;204:107402.
 23. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:321-65.
 24. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214.
 25. Vismara M, Gironi N, Ciriugliano G et al. Peripheral biomarkers in DSM 5 anxiety disorders: an updated overview. *Brain Sci* 2020;10:564.
 26. Perna G, Caldirola D. Management of treatment-resistant panic disorder. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017;4:371-86.
 27. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:171-99.
 28. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:641-56.
 29. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder. Amsterdam: European Medicines Agency, 2005.
 30. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19:567-96.
 31. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51:9-91s.
 32. Connolly SD, Bernstein GA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:267-83.
 33. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.
 34. Ministry of Health and Consumer Affairs. Clinical practice guideline for treatment of patients with anxiety disorders in primary care. Madrid: Ministry of Health and Consumer Affairs, 2008.
 35. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2009.
 36. Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA et al. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of social anxiety disorder. *Rev Brasil Psiquiatr* 2011;33:292-302.
 37. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2011.
 38. Levitan MN, Chagas MH, Linares IM et al. Brazilian Medical Association guidelines for the diagnosis and differential diagnosis of panic disorder. *Rev Brasil Psiquiatr* 2013;35:406-15.
 39. National Collaborating Centre for Mental Health. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Leicester: British Psychological Society, 2013.
 40. Seedat S. Social anxiety disorder (social phobia). *S Afr J Psychiatr* 2013;19:192-6.
 41. Stein DJ. Generalised anxiety disorder. *S Afr J Psychiatr* 2013;19:175-9.
 42. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-39.
 43. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Zurich: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2014.
 44. Lim L, Chan HN, Chew PH et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: anxiety disorders. *Singapore Med J* 2015;56:310-5.
 45. Gautam S, Jain A, Gautam M et al. Clinical practice guidelines for the management of generalised anxiety disorder (GAD) and panic disorder (PD). *Indian J Psychiatry* 2017;59:S67-73.
 46. Andrews G, Bell C, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:1109-72.
 47. Yoon H, Oh DJ, Suh HS et al. Korean guidelines for the pharmacological treatment of social anxiety disorder: initial treatment strategies. *Psychiatry Investig* 2018;15:147-55.
 48. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1107-24.
 49. Bandelow B, Aden I, Alpers GW et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen – Version 2. Zurich: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2021.
 50. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:118-34.
 51. Katzman MA, Bleau P, Blier P et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post-traumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl.1):S1.
 52. Australian Therapeutic Guidelines. <https://tgldcdp.tg.org.au>.
 53. COMET Initiative. Core outcome measures in effectiveness trials. www.comet-initiative.org.
 54. Obbarius A, van Maasackers L, Baer L et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26:3211-25.
 55. Bokma WA, Wetzter G, Gehrels JB et al. Aligning the many definitions of treatment-resistance in anxiety disorders: a systematic review. *Depress Anxiety* 2019;36:801-12.
 56. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27:58-72.
 57. Cantrill JA, Sibbald B, Buetow S. The Delphi and nominal group techniques in health services research. *Int J Pharm Pract* 1996;4:67-74.
 58. Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica: RAND Corporation, 1969.
 59. Moher D, Schulz KF, Simera I et al. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7:e1000217.
 60. Trevelyan EG, Robinson PN. Delphi methodology in health research: how to do it? *Eur J Integr Med* 2015;7:423-8.
 61. Jünger S, Payne SA, Brine J et al. Guidance on Conducting and Reporting DELphi Studies (CREDES) in palliative care: recommendations based on a methodological systematic review. *Palliat Med* 2017;31:684-706.
 62. Sforzini L, Worrell C, Kose M et al. A Delphi method-based consensus guide-line for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Mol Psychiatry* 2022;27:1286-99.
 63. Fackrell K, Smith H, Colley V et al. Core Outcome Domains for early phase clinical trials of sound-, psychology-, and pharmacology-based interventions to manage chronic subjective tinnitus in adults: the COMIT-ID study protocol for using a Delphi process and face-to-face meetings to establish consensus. *Trials* 2017;18:388.

64. Vogel C, Zwolinsky S, Griffiths C et al. A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes* 2019;43:2573-86.
65. Knaapen M, Hall NJ, van der Lee JH et al. Establishing a core outcome set for treatment of uncomplicated appendicitis in children: study protocol for an international Delphi survey. *BMJ Open* 2019;9:e028861.
66. Santaguida P, Dolovich L, Oliver D et al. Protocol for a Delphi consensus exercise to identify a core set of criteria for selecting health related outcome measures (HROM) to be used in primary health care. *BMC Fam Pract* 2018;19:152.
67. Blade J, Calleja M, Lahuerta JJ et al. Defining a set of standardised outcome measures for newly diagnosed patients with multiple myeloma using the Delphi consensus method: the IMPORTA project. *BMJ Open* 2018;8:e018850.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
69. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG et al. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:768-78.
70. Ahmadzad-Asl M, Davoudi F, Mohamadi S et al. Systematic review and meta-analysis of the placebo effect in panic disorder: implications for research and clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1130-41.
71. LeDoux JE, Hofmann SG. The subjective experience of emotion: a fearful view. *Curr Opin Behav Sci* 2018;19:67-72.
72. Taschereau-Dumouchel V, Michel M, Lau H et al. Putting the “mental” back in “mental disorders”: a perspective from research on fear and anxiety. *Mol Psychiatry* 2022;27:1322-30.
73. Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG et al. Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *J Anxiety Disord* 2002;16:661-73.
74. Pranckeviciene A, Saudargiene A, Gecaite-Stonciene J et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 and the Generalized Anxiety Disorder-7 in Lithuanian student sample. *PLoS One* 2022;17:e0263027.
75. Rutter LA, Brown TA. Psychometric properties of the Generalized Anxiety Disorder scale-7 (GAD-7) in outpatients with anxiety and mood disorders. *J Psychopathol Behav Assess* 2017;39:140-6.
76. Stanyte A, Fineberg NA, Podlipskyte A et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 and the Generalized Anxiety Disorder-7 in Lithuanian individuals with anxiety and mood disorders. *J Psychiatr Res* 2023;164:221-8.
77. Delgadillo J, Payne S, Gilbody S et al. Brief case finding tools for anxiety disorders: validation of GAD-7 and GAD-2 in addictions treatment. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:37-42.
78. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:181-91.
79. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
80. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177-84.
81. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
82. Bokma WA, Zhutovsky P, Giltay EJ et al. Predicting the naturalistic course in anxiety disorders using clinical and biological markers: a machine learning approach. *Psychol Med* 2022;52:57-67.
83. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry* 2017;22:552-61.
84. Bokma WA, Batelaan NM, Hoogendoorn AW et al. A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: is it the way to go? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:173-84.
85. Bokma WA, Batelaan NM, Penninx BWJH et al. Evaluating a dimensional approach to treatment resistance in anxiety disorders: a two-year follow-up study. *J Affect Disord Rep* 2021;4:100139.
86. Altamura AC, Dell’Osso B, D’Urso N et al. Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and clinical course in generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* 2008;13:415-22.
87. 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.
88. Demyttenaere K. What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. *World Psychiatry* 2019;18:354-5.
89. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med* 2022;52:419-32.
90. Cieza A, Sabariego C, Anczewska M et al. PARADISE 24: a measure to assess the impact of brain disorders on people’s lives. *PLoS One* 2015;10:e0132410.
91. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *BMJ* 2020;369:m1714.
92. Bosman RC, van Balkom A, Rhebergen D et al. Predicting the course of anxiety disorders: the role of biological parameters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;101:109924.
93. Roseberry K, Le-Niculescu H, Levey DF et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-023-01998-0.
94. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
95. Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:336-56.
96. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. Real-time mobile monitoring of the dynamic associations among motor activity, energy, mood, and sleep in adults with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
97. Zhao N, Zhang Z, Wang Y et al. See your mental state from your walk: recognizing anxiety and depression through Kinect-recorded gait data. *PLoS One* 2019;14:e0216591.
98. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL et al. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res* 2016;75:116-23.
99. McGinnis EW, Lunna S, Berman I et al. Discovering digital biomarkers of panic attack risk in consumer wearables data. *medRxiv* 2023:2023.03.01.23286647.
100. Gargon E, Crew R, Burnside G et al. Higher number of items associated with significantly lower response rates in COS Delphi surveys. *J Clin Epidemiol* 2019;108:110-20.
101. Maj M. Understanding depression beyond the “mind-body” dichotomy. *World Psychiatry* 2023;22:34-50.
102. Weissman MM. Does treatment-resistant depression need psychotherapy? *World Psychiatry* 2023;22:417-8.
103. Cuijpers P. From treatment resistance to sequential treatments of depression. *World Psychiatry* 2023;22:418-9.
104. Lenze EJ, Wetherell JL. A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:381-99.
105. Wittchen HU, Lieb R, Pfister H et al. The waxing and waning of mental disorders: evaluating the stability of syndromes of mental disorders in the population. *Compr Psychiatry* 2000;41:122-32.
106. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: the COS STAD recommendations. *PLoS Med* 2017;14:e1002447.
107. Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Reporting: the COS -STAR Statement. *PLoS Med* 2016;13:e1002148.
108. Barton S, Karner C, Salih F et al. Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-59.
109. Chiu A, Falk A, Walkup JT. Anxiety disorders among children and adolescents. *Focus* 2016;14:26-33.
110. Lydiard RB, Brawman-Mintzer O. Panic disorder across the lifespan: a differential diagnostic approach to treatment resistance. *Bull Menninger Clin* 1997;61:A66-94.
111. Reinblatt SP, Walkup JT. Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005;14:877-908.
112. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M et al. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr* 2016;21:289-94.

113. Muris P, Ollendick TH. Children who are anxious in silence: a review on selective mutism, the new anxiety disorder in DSM-5. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015;18:151-69.
114. Schiele MA, Bandelow B, Baldwin DS et al. A neurobiological framework of separation anxiety and related phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;33:45-57.
115. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
116. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:93-107.
117. Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K et al. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2457-67.
118. Ipser JC, Carey P, Dhansay Y et al. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005473.
119. Diemer J, Vennewald N, Domschke K et al. Therapy-refractory panic: current research areas as possible perspectives in the treatment of anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(Suppl. 2):S127-31.
120. Caletti E, Massimo C, Magliocca S et al. The role of the acceptance and commitment therapy in the treatment of social anxiety: an updated scoping review. *J Affect Disord* 2022;310:174-82.
121. Gloster AT, Rinner MTB, Ioannou M et al. Treating treatment non-responders: a meta-analysis of randomized controlled psychotherapy trials. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101810.
122. Hoge EA, Bui E, Mete M et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:13-21.
123. Solem S, Wells A, Kennair LEO et al. Metacognitive therapy versus cognitive behavioral therapy in adults with generalized anxiety disorder: a 9-year follow-up study. *Brain Behav* 2021;11:e2358.
124. Millard LA, Wan MW, Smith DM et al. The effectiveness of compassion-focused therapy with clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2023;326:168-92.
125. Singewald N, Sartori SB, Reif A et al. Alleviating anxiety and taming trauma: novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and post-traumatic stress disorder. *Neuropharmacology* 2023;226:109418.
126. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. The future of psychopharmacology: a critical appraisal of ongoing phase 2/3 trials, and of some current trends aiming to derisk trial programmes of novel agents. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.

DOI:10.1002/wps.21177

Исходы у людей с расстройствами пищевого поведения: трансдиагностический систематический обзор, метаанализ и многофакторный мета-регрессионный анализ ряда конкретных расстройств

Marco Solmi¹⁻⁵, Francesco Monaco^{6,7}, Mikkel Højlund⁸, Alessio M. Monteleone⁹, Mike Trott^{10,11}, Joseph Firth¹², Marco Carfagno⁹, Melissa Eaton^{13,14}, Marco De Toffol¹⁵, Mariantonietta Vergine¹⁵, Paolo Meneguzzo¹⁶, Enrico Collantoni¹⁶, Davide Gallicchio¹⁷, Brendon Stubbs¹⁸⁻²⁰, Anna Girardi¹⁶, Paolo Busetto²¹, Angela Favaro¹⁶, Andre F. Carvalho²², Hans-Christoph Steinhausen²³⁻²⁶, Christoph U. Correll^{5, 27-29}

¹Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ²Regional Centre for Treatment of Eating Disorders, and On Track: Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; ³Ottawa Hospital Research Institute, Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁴School of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁶Department of Mental Health, Local Health Unit, Salerno, Italy; ⁷European Biomedical Research Institute of Salerno, Salerno, Italy; ⁸Department of Psychiatry Aabenraa, Mental Health Services in the Region of Southern Denmark, Aabenraa, Denmark; ⁹Clinical Pharmacology, Pharmacy, and Environmental Medicine, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ¹⁰Department of Psychiatry, University of Campania «L. Vanvitelli», Naples, Italy; ¹¹Centre for Health, Performance and Wellbeing, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK; ¹²Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK; ¹³Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ¹⁴NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Sydney, NSW, Australia; ¹⁵School of Medicine, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia; ¹⁶School of Medical, Indigenous and Health Sciences Medicine, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia; ¹⁷Department of Mental Health, Local Health Unit, Lecce, Italy; ¹⁸Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy; ¹⁹Department of Mental Health, Local Health Unit, Vicenza, Italy; ²⁰Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²¹Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ²²Faculty of Health, Social Care Medicine and Education, Anglia Ruskin University, Chelmsford, UK; ²³Provincial Center for Eating Disorders, Local Health Unit, Treviso, Italy; ²⁴Innovation in Mental and Physical Health and Clinical Treatment (IMPACT) Strategic Research Centre, School of Medicine, Barwon Health, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ²⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatric University Clinic, Zurich, Switzerland; ²⁶Clinical Psychology and Epidemiology, Department of Psychology, University of Basel, Basel, Switzerland; ²⁷Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ²⁸Child and Adolescent Mental Health Centre, Capital Region Psychiatry, Copenhagen, Denmark; ²⁹Department of Psychiatry, Northwell Health, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; ²⁸Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; ²⁹Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA

Известно, что расстройства пищевого поведения (РПП) ассоциированы с высокой смертностью, часто имеют тяжелое течение и зачастую переходят в хроническую форму, однако в настоящее время не существует полноценного систематического обзора современных данных об исходах этой группы заболеваний. В настоящем систематическом обзоре и метаанализе мы рассмотрели когортные исследования и клинические испытания, опубликованные в период с 1980 по 2021 год, в которых сообщалось о всех возможных исходах РПП, определенных по DSM/МКБ (выздоровление; улучшение; рецидив; госпитализация по всем причинам и связанные с РПП; переход расстройства в хроническую форму); исходы, связанные с «очистительным» поведением, компульсивным перееданием и колебаниями массы тела; а также летальный исход). Мы включили 415 исследований (N=88 372, средний возраст: 25,7±6,9 лет, женщины: 72,4%, средний период наблюдения: 38,3±76,5 месяцев), участниками которых стали пациенты с нервной анорексией (НА), нервной булимией (НБ), приступообразным перееданием (ПП), другими уточненными расстройствами пищевого поведения или приема пищи (ДРУРПП) и/или смешанным типом РПП со всех континентов, кроме Африки. При объединении исследуемых РПП, общий показатель выздоровления составил 46% пациентов (95% ДИ: 44–49, N=283, средний период наблюдения: 44,9±62,8 месяца, без существенной разницы между группами исследуемых РПП). Частота выздоровления составила 42% при наблюдении <2 лет, 43% при наблюдении от 2 до <4 лет, 54% при наблюдении от 4 до <6 лет, 59% при наблюдении от 6 до <8 лет, 64% при наблюдении от 8 до <10 лет и 67% при наблюдении ≥10 лет. Общий показатель перехода расстройства в хроническую форму составил 25% пациентов (95% ДИ: 23–29, N=170, средний период наблюдения: 59,3±71,2 месяца, без существенной разницы между группами исследуемых РПП). Частота случаев перехода расстройства в хроническую форму составила 33% при наблюдении <2 лет, 40% при наблюдении от 2 до <4 лет, 23% при наблюдении от 4 до <6 лет, 25% при наблюдении от 6 до <8 лет, 12% при наблюдении от 8 до <10 лет и 18% при наблюдении ≥10 лет. Летальный исход наступил у 0,4% пациентов (95% ДИ: 0,2–0,7, N=214, средний период наблюдения: 72,2±117,7 месяца, статистически значимых различий между группами не выявлено). Учитывая данные обсервационных исследований, показатель смертности составил 5,2 смерти на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 4,4–6,1, N=167, среднее наблюдение: 88,7±120,5 месяца; статистически значимое различие между группами исследуемых РПП: $p < 0,01$, диапазон: от 8,2 при смешанном типе РПП до 3,4 при НБ). Госпитализации произошли у 26% пациентов (95% ДИ: 18–36, N=18, среднее время наблюдения: 43,2±41,6 месяца; статистически значимое различие между группами исследуемых РПП: $p < 0,001$, диапазон: от 32% для НА до 4% для НБ). Что касается перехода диагнозов, отмечено, что у 8% пациентов НА перешла в НБ и у 16% – в ДРУРПП; у 2% пациентов НБ перешла в НА, у 5% – в ПП и у 19% – в ДРУРПП; у 9% пациентов ПП перешло в НБ и у 19% – в ДРУРПП; у 7% пациентов ДРУРПП перешло в НА и у 10% – в НБ. У детей/подростков отмечались более благоприятные исходы в рамках конкретных РПП и при сравнении исследуемых групп РПП между собой, чем у взрослых. Самоповреждающее поведение было ассоциировано с более низкими показателями выздоровления при всех РПП. Социально-демографический индекс был прямо пропорционален высокому проценту хронизации и обратно пропорционален показателю выздоровления при НА в разных странах. Специфическими методами лечения, ассоциированными с более высокими показателями выздоровления, были семейная психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), психодинамическая психотерапия и коррекция питания при НА; самопомощь, КПТ, диалектическая поведенческая терапия (ДБТ), психодинамическая психотерапия, коррекция питания и медикаментозное лечение при НБ; КПТ, коррекция питания, медикаментозное лечение и ДБТ для ПП; КПТ и психодинамическая психотерапия для ДРУРПП. При НА фармакологическое лечение было связано с более низким процентом выздоровления среди пациентов, а очереди к специалистам – с более высокой смертностью. Эти результаты должны послужить основой для будущих исследований, клинической практики и организации медицинского обслуживания пациентов с РПП.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения, нервная анорексия, нервная булимия, патологическое переедание, выздоровление, переход в хроническую форму, смертность, госпитализация, диагностический переход, когнитивно-поведенческая терапия, семейная психотерапия, коррекция питания

Solmi M, Monaco F, Højlund M, et al. Outcomes in people with eating disorders: a transdiagnostic and disorder-specific systematic review, meta-analysis and multivariable meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2024; 23: 124-138. doi.org/10.1002/wps.21182

Расстройства пищевого поведения (РПП) – это тяжелые психические расстройства, характеризующиеся изменением пищевого поведения, которые могут привести как к значительной потере массы тела вплоть до ее дефицита, так и к увеличению массы тела и ожирению¹. Недавно эта группа заболеваний в DSM-5^{2,3} и МКБ-11^{4,6} получила новое название – «расстройство питания и пищевого поведения». Согласно этим классификациям, к этим расстройствам относят нервную анорексию (НА), нервную булимию (НБ), патологическое переедание (ПП) и другие уточненные расстройства пищевого поведения или приема пищи (ДрУРПП), поскольку они являются наиболее распространенными и изученными состояниями.

Наиболее важной психопатологической особенностью НА и НБ является придание особого значения форме и массе тела⁷⁻¹⁰. У пациентов с НА дефицит массы тела; они отказываются набирать вес и/или отрицают тяжесть своего состояния, развившуюся вследствие дефицита массы тела; могут демонстрировать компенсаторное поведение или прибегать к эпизодам компульсивного переедания или нет. Эпизоды патологического переедания определяются как употребление за короткий промежуток времени количества пищи, превышающее объем, который в среднем ест человек, с ощущением невозможности сохранять контроль при приеме пищи¹¹. Компенсаторное поведение заключается в «очистительном» поведении (самоиндуцированная рвота, использование слабительных или мочегонных средств) или чрезмерных физических нагрузках, для снижения веса или предотвращения его увеличения. Пациенты с НБ не имеют дефицита массы тела и постоянно вовлекаются в повторяющиеся эпизоды переедания и компенсаторного поведения и/или эпизоды голодания или компульсивных физических упражнений. Пациенты с ПП вовлечены в повторяющиеся эпизоды переедания, за которыми не следует компенсаторное поведение. Придание особого значения форме или массе тела не является характерной чертой патологического переедания; чаще всего это расстройство ассоциируется с ожирением или приводит к нему¹². ДрУРПП – это остаточная категория, включающая пациентов, состояние которых не соответствует полным пороговым критериям для установления основного РПП, включающая атипичную НА, расстройство очищения, подпороговые НБ и ПП, а также синдром ночного переедания. У части этих пациентов со временем диагностируется основное РПП¹³.

Все РПП характеризуются частой сопутствующей психиатрической и соматической патологией¹⁴⁻¹⁶, а также нарушениями физического, социального и трудового функционирования¹⁷⁻¹⁹. Люди всех возрастов, этнических групп и социально-экономических условий²⁰ могут быть подвержены РПП, хотя подростки и молодые люди особенно подвержены риску, а средний возраст манифестации расстройств с годами снижается²¹. НА чаще встречается у женщин и начинается раньше, чем НБ и ПП²². НБ и ПП демонстрируют меньшие гендерные различия и более высокую распространенность среди этнических меньшинств, чем НА²³.

Считается, что этиопатогенез РПП является многофакторным, при этом парадигма РПП допускает наличие predisposing факторов (генетическая предрасположенность^{24,25}, особенности темперамента и неблагоприятный детский опыт²⁶), провоцирующих факторов (контекст окружающей среды на момент возникновения расстройства¹) и поддерживающих факторов (вторичные проявления заболевания, такие как адаптация головного мозга к неполноценному питанию, социальной изоляции и изменениям окружающей среды²⁷). Однако в настоящее время отсутствует четкое понимание этиопатогенеза РПП, несмотря на то, что это было бы важно для увеличения эффективности лечения²⁸.

Доступность лечения РПП не соответствует запросам общества, и только 20–25% пациентов получают профессиональную консультацию по поводу своего состояния²⁹. Препятствиями для доступа к адекватному лечению являются стигматизация, отсутствие понимания болезни, стыд, ограниченная доступность научно доказанных методов

лечения и децентрализованные или недостаточно финансируемые медицинские службы, занимающиеся проблемой РПП^{30,31}; все вышеперечисленные факторы приводят к низким показателям выздоровления и частым случаям перехода расстройств в хроническую форму³². Сложность лечения РПП заключается в необходимости междисциплинарного подхода к лечению для решения психологических, средовых, пищевых, поведенческих и соматических проблем, а также лечения сопутствующих психических заболеваний^{33,34}. Психологические методы лечения и коррекция питания рекомендуются руководствами при всех РПП^{35,36}. Были разработаны научно доказанные методы психотерапии, но их эффективность у взрослых с НА не отличается от обычного лечения³⁷; не выявлено преимуществ одного психотерапевтического подхода над другими³⁸. Напротив, семейная психотерапия (СП) показала себя наиболее эффективной в долгосрочной перспективе, по сравнению с другими методами психотерапии, у подростков и молодых взрослых с НА и у подростков с НБ³⁹. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) является наиболее подходящим методом лечения людей с НБ и ПП²⁰ и обладает некоторыми признаками долгосрочной эффективности³⁹. Медикаментозное дополнение к психотерапии было эффективным лишь в краткосрочной перспективе, а именно назначение антидепрессантов при НБ и антидепрессантов или лиздексамфетамина при ПП³⁹.

Исследования, в которых сообщалось об исходах РПП, зачастую имели различные определения таких понятий, как «выздоровление», «рецидив», «ремиссия», «госпитализация», были неоднородны в отношении размера выборки, дизайна исследования, продолжительности наблюдения пациентов и общего качества исследований⁴⁰⁻⁴⁵. В связи с этим появляется необходимость написания систематического обзора, который был бы достаточно всеобъемлющим, чтобы изучить факторы, влияющие на исходы расстройств пищевого поведения, и тем самым объяснить расхождение результатов предыдущих исследований. Наиболее полные обзоры исходов РПП были опубликованы более десяти лет назад, но в них описывались только два расстройства – НА и НБ^{46,47}. Обновление и дополнение выводов этого обзора, а также оценка исходов ПП и ДрУРПП являются наиболее актуальными в настоящее время.

Несмотря на то что некоторые методы лечения РПП были подтверждены исследованиями и внедрены в реальную клиническую практику, на пациентов с одним и тем же диагнозом они могут оказывать различное воздействие⁴⁸. Индивидуализированная терапия с учетом потребностей отдельно взятого пациента является как исследовательским, так и клиническим приоритетом для преодоления «терапевтической стагнации» при лечении РПП⁴⁹. Есть данные о различных предикторах и факторах, влияющих на лечение исходов расстройств у пациентов с РПП⁵⁰⁻⁵², однако общая картина остается неясной.

Основной целью этого обзора и метаанализа было изучение клинически значимых исходов конкретных РПП, включая выздоровление, улучшение, рецидив после выздоровления, госпитализации, переход расстройства в хроническую форму и смертность, в течение различных сроков наблюдения. Дополнительные задачи включали установление наличия факторов и посредников, влияющих на основные исходы расстройств в рамках конкретного РПП и при коморбидности РПП, оценку доли пациентов, мигрирующих от одного диагноза к другому, и оценку реальной эффективности различных методов лечения.

МЕТОДЫ

Стратегия поиска и выбор критериев включения и исключения

Мы провели систематический обзор, соответствующий требованиям PRISMA 2020⁵³, проведя поиск статей, опубликованных с 1980 по 2021 год, в базах данных Embase, Medline и PsycINFO, с целью включения проспективных исследований или когортных исследований, а также исследований, в которых сообщалось о клинических исходах

РПП. Ключевые поисковые слова включали термины, относящиеся к РПП и их исходам (см. дополнительную информацию). Кроме того, мы провели поиск в ручном режиме в Medline и Google Scholar для нахождения дополнительных исследований, которые не выявил систематический поиск.

Критериями включения были: а) оригинальные рецензируемые статьи; б) опубликованные на английском языке; в) основанные на контролируемых или неконтролируемых исследованиях, лонгитюдных исследованиях базы данных или проспективных когортных исследованиях, включающие пациентов с РПП (т.е. НА, НБ, ПП, ДрУРПП), определенными в соответствии с любой версией DSM или МКБ; и д) сообщения о количестве, по крайней мере, одного из следующих исходов: выздоровление, улучшение, переход расстройства в хроническую форму, госпитализации по всем причинам, рецидив после выздоровления и смертность.

Критериями исключения были: а) метаанализы, обзорные статьи и описания клинического случая/серии клинических случаев; б) ретроспективные исследования (за исключением исследований баз данных) и исследования типа «случай – контроль»; в) исследования на животных; г) исследования, опубликованные до 1980 года; д) исследования, в которых не сообщалось о каких-либо представляющих интерес бинарных исходах; е) исследования, включающие пациентов с симптомами РПП, но без установленного диагноза РПП; и г) исследования с количеством участников <10.

Исходы и извлечение данных

Ведущими описанными исходами совокупности симптомов РПП были выздоровление и переход РПП в хроническую форму, которые мы определили, как «общее» выздоровление и «общий» переход РПП в хроническую форму, и смертность. Показатель выздоровления определялся как отсутствие симптомов РПП или «благоприятный исход», оцениваемый по валидированной шкале (например, шкала оценки исходов Моргана-Расселла⁵⁴ для НА, НБ и смешанного типа РПП). Переход расстройства в хроническую форму определялся как постоянное наличие установленного диагноза РПП или «неблагоприятный исход», оцениваемые по валидированной шкале (см. также дополнительную информацию).

Дополнительными исходами были выздоровление и хроническое течение специфических симптомов РПП (например, компульсивное переедание, «очистительное» поведение, отклонение массы тела от нормы), а также госпитализации по всем причинам. Кроме того, мы учитывали компульсивное переедание, «очистительное» поведение и нормализацию веса (т.е. облегчение симптомов или достижение «промежуточного результата») и рецидив (т.е. рецидив симптомов после выздоровления), а также госпитализацию, связанную с РПП, как при конкретных РПП, так и в целом (см. также дополнительную информацию).

Помимо информации об исходах РПП, пары независимых авторов извлекли следующие данные из исследований, соответствующих требованиям: библиографические идентификаторы, страну, год сбора данных, основной метод лечения, средний возраст выборки, включенной на исходном этапе, дизайн исследования, информация о клинической базе, на которой проходило исследование, доля женщин, средний индекс массы тела (ИМТ) на исходном этапе, продолжительность лечения, продолжительность болезни, общая продолжительность наблюдения, доля лиц с сопутствующими психическими заболеваниями (например, большое депрессивное расстройство, тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, расстройства личности и случаи самоповреждающего поведения в анамнезе). Кроме того, каждой стране был присвоен социально-демографический индекс (учитывающий доход на душу населения, средний уровень образования и показатели рождаемости)⁵⁵ для изучения региональных различий.

Качество обзорных исследований оценивалось по шкале Ньюкасл – Оттава⁵⁶. Риск систематической ошибки исследований оценивался с помощью Кокрейновского инструмента «оценки риска систематической ошибки» (Cochrane's Risk of Bias tool, RoB)⁵⁷.

Статистический анализ

Мы провели метаанализ частоты клинических исходов с использованием случайных эффектов. Мы выбирали наиболее длительный временной интервал, если было доступно более одного. Мы представили данные об объединенном проценте пациентов с интересующими нас исходами, а также о средней продолжительности наблюдения в месяцах в рамках конкретного РПП и при их объединении. Также мы рассчитали частоту исходов по продолжительности наблюдения, учитывая следующие временные рамки: <2 месяцев, от 2 до <4 лет, от 4 до <6 лет, от 6 до <8 лет, от 8 до <10 лет и ≥10 лет. Что касается смертности, то мы также рассчитали количество смертей на 1000 человеко-лет, учитывая результаты обзорных исследований.

Мы провели анализ подгрупп с оценкой различий в частоте исходов при различных РПП. Мы также провели отдельные анализы в подгруппах по десятилетию проведения исследования, основному методу лечения, возрастной группе, дизайну исследования, клиническим условиям исследования и континенту, на котором проводилось исследование.

Мы провели мета-регрессионный анализ множественных переменных со смешанными эффектами с поправкой на средний возраст, длительность заболевания и продолжительность наблюдения, чтобы оценить возможное влияние следующих модерирующих и опосредующих факторов: размер выборки, год сбора данных, процент женщин, средний ИМТ, продолжительность лечения, доля пациентов с сопутствующими психическими заболеваниями и социально-демографический индекс страны, в которой проводилось исследование. Мета-регрессионный анализ с учетом размера выборки также использовался для оценки предвзятости публикаций⁵⁸.

Мы провели анализ чувствительности по количеству категорий исходов, о которых сообщалось в соответствующих исследованиях, чтобы выяснить, повлияет ли более высокая степень детализации и специфичности описания исхода на частоту его возникновения.

На основе мета-регрессионного анализа мы вычислили значение бета, то есть, изменение в логарифме доли пациентов с интересующим исходом для каждого изменения единицы измерения модерирующего фактора. Пакетами R, использованными в этих анализах, были команды *metaprop* из пакета *meta*⁵⁹ в R версии 4.1.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты поиска по базе данных и характеристики включенных исследований

Из первоначальных 7929 статей мы в конечном итоге включили 415 исследований, содержащих данные о 88 372 пациентах с РПП. Блок-схема PRISMA представлена на Рисунке 1. Списки включенных исследований, а также исследований, исключенных после полнотекстовой оценки, со ссылками и причиной исключения доступны в дополнительной информации.

В общем, 55,4% исследований были обзорными. Средневзвешенное значение возраста пациентов составило 25,7±6,9 года, 72,4% из них были женщинами. Средняя продолжительность наблюдения во всех исследованиях составила 38,3±76,5 месяца. Исследования чаще всего проводились в Европе (50,6%), за ней следовали Северная Америка (38,8%), Океания (5,5%), Азия (3,1%), Южная Америка (1,2%) и мультицентровые межконтинентальные исследования (0,7%).

У пациентов наиболее часто диагностировали НА (41,7%, N=173; N=37 160; среднее время наблюдения: 64,1±102,8 месяца); реже – НБ (35,4%, N=147; N=23 197; среднее время наблюдения: 30,4±72,9 месяца); ПП (17,1%, N=71; N=5781;

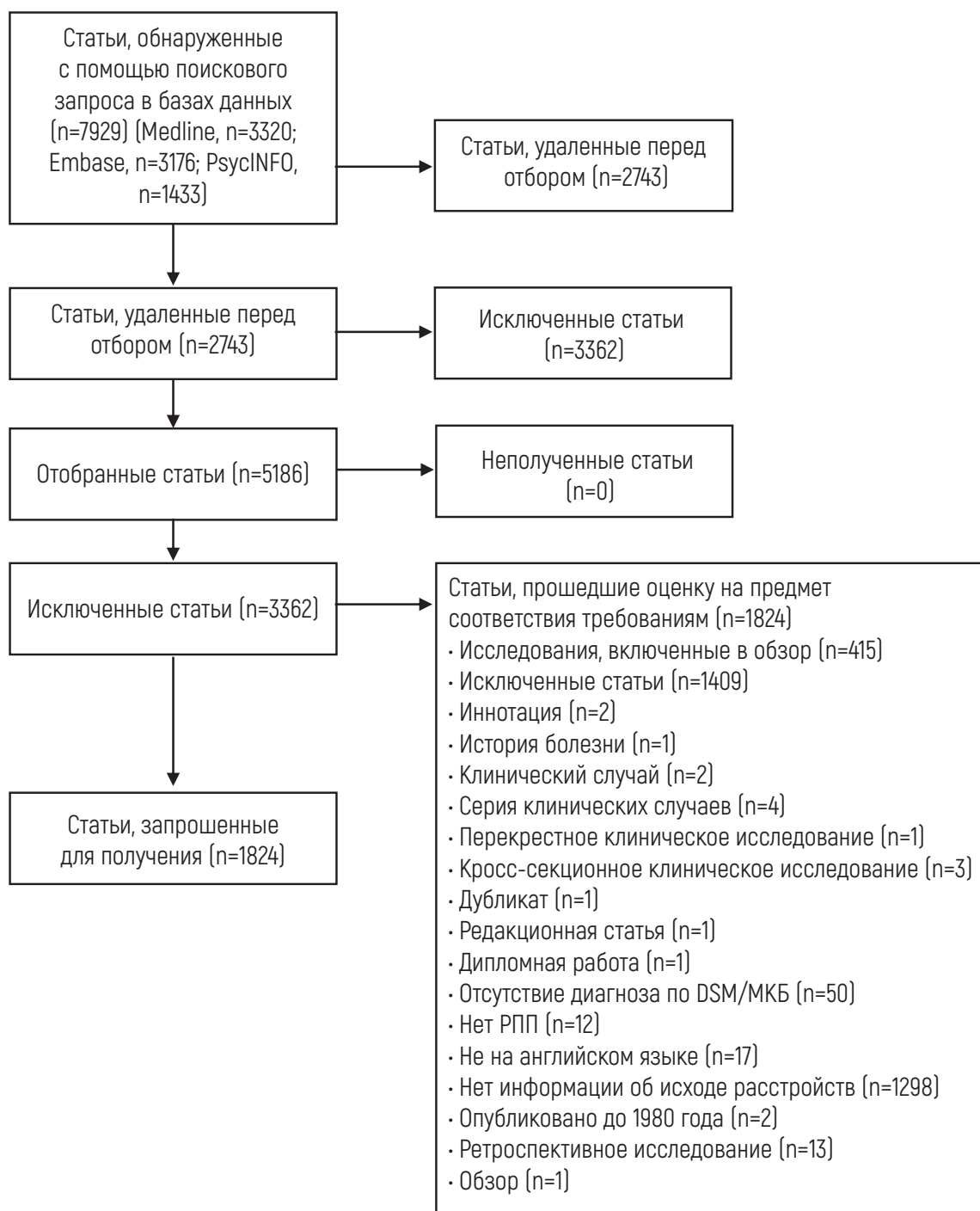


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA. РПП – расстройство пищевого поведения

среднее время наблюдения: $8,8 \pm 16,0$ месяца); ДрУРПП (5,3%, N=22; N=11 930; среднее время наблюдения: $98,6 \pm 205,2$ месяца); и смешанный тип РПП (14,7%, N=61; N=10 304; среднее время наблюдения: $31,1 \pm 46,9$ месяца).

Только 12% обсервационных исследований отличались высоким качеством, а 24% рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) имели низкий риск систематической ошибки.

Частота исходов в рамках конкретного расстройства пищевого поведения и при сравнении РПП

Частота основных и дополнительных исходов всех РПП и статистические показатели исходов в различные периоды наблюдения представлены на Рисунках 2 и 3.

При объединении всех РПП общий показатель выздоровления составил 46% пациентов (95% ДИ: 44–49, N=283, среднее время наблюдения: $44,9 \pm 62,8$ месяца), без существенной разницы между конкретными РПП ($p=0,17$). Частота выздоровления составила 42% при длительности наблюдения <2 лет, 43% – при длительности от 2 до <4 лет, 54% – при длительности от 4 до <6 лет, 59% – при длительности от 6 до <8 лет, 64% – при длительности от 8 до <10 лет и 67% – при длительности ≥ 10 лет. При этом с течением времени наблюдения при НА, НБ и ДрУРПП частота выздоровления увеличивалась, тогда как при ПП частота выздоровления снизилась с 57% при длительности наблюдения <2 лет до 16% при длительности наблюдения от 6 до <8 лет (см. дополнительную информацию).

Общий показатель перехода РПП в хроническую форму составил 25% пациентов (95% ДИ: 23–29, N=170, среднее

Таблица 1. Показатели конверсии среди расстройств пищевого поведения

	n	N	Распространенность (95% ДИ)	I2
От нервной анорексии				
К нервной булимии	35	5758	0,08 (0,05–0,11)	96
К другим уточненным расстройствам пищевого поведения или приема пищи	23	3211	0,16 (0,11–0,21)	90
От нервной булимии				
К нервной анорексии	12	3121	0,02 (0,01–0,04)	76
К патологическому перееданию	9	957	0,05 (0,02–0,13)	89
К другим уточненным расстройствам пищевого поведения или приема пищи	13	1561	0,19 (0,12–0,29)	88
От патологического переедания				
К нервной булимии	4	225	0,09 (0,02–0,31)	89
К другим уточненным расстройствам пищевого поведения или приема пищи	2	57	0,19 (0,11–0,32)	59
От других уточненных расстройств пищевого поведения или приема пищи				
К нервной анорексии	4	236	0,07 (0,02–0,21)	12
К нервной булимии	5	288	0,10 (0,05–0,18)	46

время наблюдения: 59,3±71,2 месяца), без существенной разницы между конкретными РПП ($p=0,23$). Частота перехода расстройств в хроническую форму составила 33% при продолжительности наблюдения <2 лет, 40% – при продолжительности от 2 до <4 лет, 23% – при продолжительности от 4 до <6 лет, 25% – при продолжительности от 6 до <8 лет, 12% – при продолжительности от 8 до <10 лет и 18% – при продолжительности ≥10 лет. За время наблюдения отмечалось снижение частоты перехода НА, НБ и ДрУРПП в хроническую форму, в то время как частота перехода в хроническую форму ПП увеличилась с 17% при длительности наблюдения <2 лет до 72% – при длительности от 4 до <6 лет (см. дополнительную информацию).

Во время наблюдения летальный исход был зафиксирован у 0,4% пациентов (95% ДИ: 0,2–0,7, N=214, среднее время наблюдения: 72,2±117,7 месяца), без существенной разницы между конкретными РПП ($p=0,058$) из-за широких доверительных интервалов. Показатель смертности увеличивался по мере увеличения продолжительности наблюдения в пределах конкретного РПП и при их сравнении (см. Рисунок 4). При анализе данных обсервационных исследований показатель смертности составил 5,2 смерти на 1000 человеко-лет (95% ДИ: 4,4–6,1, N=167, среднее время наблюдения: 88,7±120,5 месяца; статистически значимое различие между РПП: $p<0,01$, диапазон: от 8,2 при смешанном типе РПП до 3,4 при НБ) (см. также дополнительную информацию).

За время наблюдения были госпитализированы 26% пациентов (95% ДИ: 18–36, N=18, среднее время наблюдения: 43,2±41,6 месяца), со статистически значимым различием между РПП ($p<0,001$). Показатель госпитализаций был самым высоким при НА (32%, 95% ДИ: 23–43, N=14, среднее время наблюдения: 47,4±44,7 месяца) и самым низким при НБ (4%, 95% ДИ: 1–10, N=2, среднее время наблюдения: 26,9±17,3 месяца). Госпитализации по причине РПП (описаны в 11 исследованиях, из которых 10 были посвящены НА) произошли у 34% пациентов с РПП (95% ДИ: 24–47, N=896) и у 35% пациентов с НА (95% ДИ: 24–49, N=777).

Также мы изучили статистические значения дополнительных исходов: улучшения состояния при РПП и рецидивирования после выздоровления. Улучшение наступило у 28% пациентов (95% ДИ: 25–32, N=101, среднее время наблюдения: 54,9±69,8 месяца), со статистически значимым различием между РПП ($p=0,02$). Этот показатель был самым высоким при НБ (40%, 95% ДИ: 31–50, N=31, среднее время наблюдения: 26,3±33,2 месяца) и самым низким при НА (24%, 95% ДИ: 20–29, N=56, среднее время наблюдения: 82,8±80,5 месяца).

Рецидив после выздоровления произошел у 26% пациентов (95% ДИ: 21–31, N=45, среднее время наблюдения:

42,8±45,4 месяца), со статистически значимой разницей между конкретными РПП ($p<0,001$). Этот показатель был самым высоким при НБ (31%, 95% ДИ: 25–39, N=19, среднее время наблюдения: 37,7±40,4 месяца) и самым низким при ПП (10%, 95% ДИ: 6–17, N=1, время наблюдения: 45,1 месяца).

Результаты анализа чувствительности, учитывающего неоднородность определений и степень детализации при установлении различных категорий исходов, в значительной степени соответствовали основным выводам (см. дополнительную информацию).

Частота исходов специфических симптомов РПП

Частота исходов специфических симптомов РПП представлена на Рисунке 5 и в дополнительной информации.

При объединении всех РПП частота выздоровлений составила 43% при «очистительном» поведении (95% ДИ: 37–49, N=30, различий в подгруппах РПП не выявлено). Она составила 43% для компульсивного переедания (95% ДИ: 37–48, N=67), будучи самым высоким при ДрУРПП (83%; 95% ДИ: 53–96, N=1) и самым низким при НА (31%; 95% ДИ: 23–41, N=3), при этом зафиксировано статистически значимое различие в подгруппах РПП ($p=0,018$). Нормализация массы тела произошла у 49% пациентов (95% ДИ: 43–55, N=48), причем наибольший показатель был при ДрУРПП (69%, 95% ДИ: 63–74, N=1) и наименьший – при патологическом переедании (17%, 95% ДИ: 12–24, N=1), со статистически значимым различием в подгруппах РПП ($p<0,001$).

При объединении всех РПП частота перехода симптомов РПП в хроническую форму составила 23% для «очистительного» поведения (95% ДИ: 15–34, N=13, без статистически значимых различий в подгруппах РПП); и 29% для компульсивного переедания (95% ДИ: 22–37, N=22, без статистически значимых различий в подгруппах РПП). Она также составила 23% для отклонения массы тела от нормы (95% ДИ: 16–31, N=28), будучи самой высокой при НА (31%; 95% ДИ: 22–41, N=20) и самой низкой при НБ (7%; 95% ДИ: 6–10, N=4), со статистически значимым различием в подгруппах РПП ($p<0,001$).

Переход диагнозов среди РПП

Частоты перехода диагноза одного РПП в другой отражены в Таблице 1. У 8% пациентов НА перешла в НБ, а у 16% – в ДрУРПП. У 2% пациентов НБ перешла в НА, а у 5% – в ПП и у 19% – в ДрУРПП. У 9% пациентов ПП перешло в НБ, а у 19% – в ДрУРПП. У 7% пациентов ДрУРПП перешли в НА, а у 10% – в НБ.

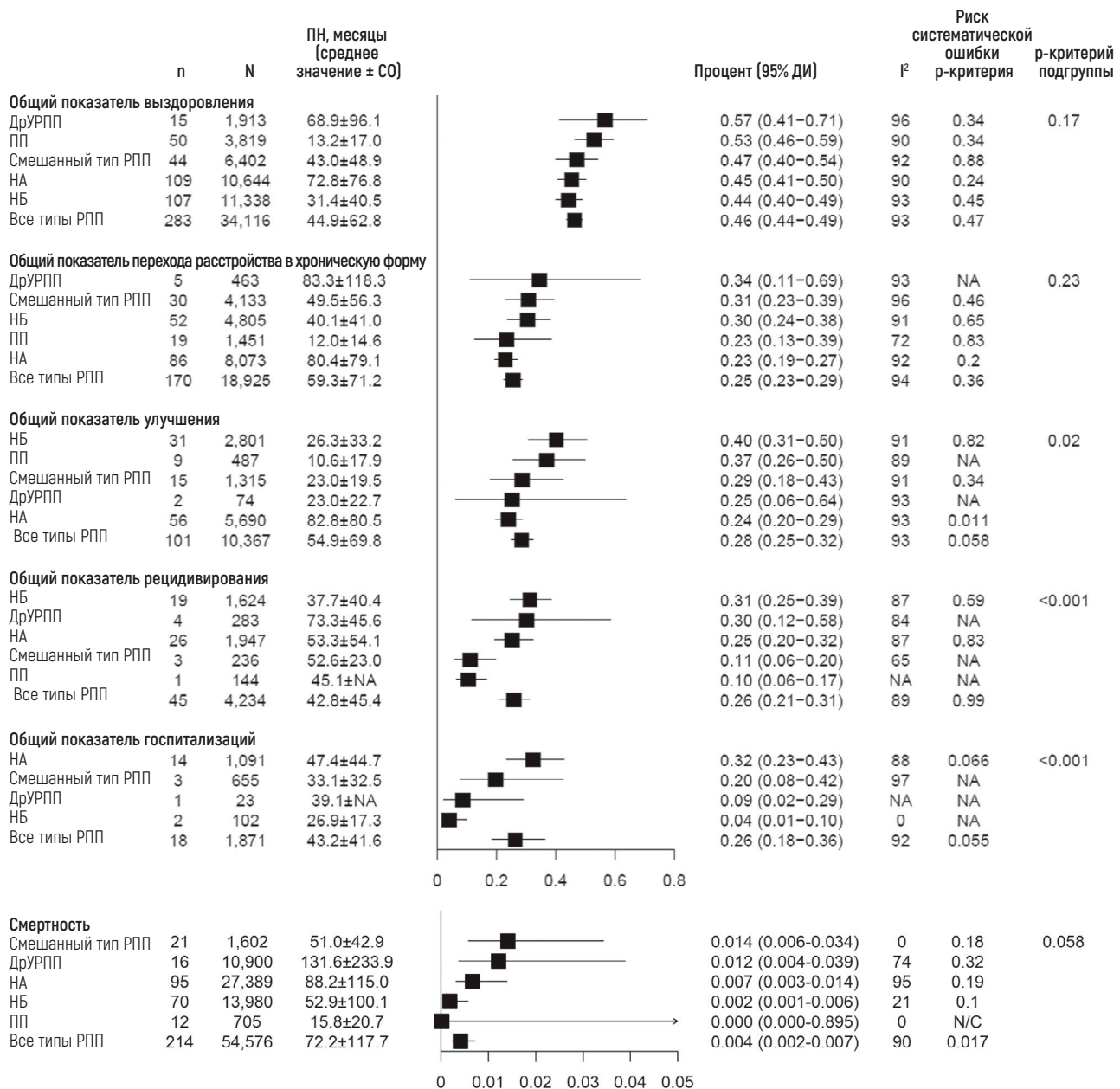


Рисунок 2. Общие показатели выздоровления, улучшения, рецидивов, госпитализаций, перехода расстройства в хроническую стадию и смертности у пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП)
 ПН – последующее наблюдение, НА – нервная анорексия, НБ – нервная булимия, ПП – патологическое переедание, ДрУРПП – другие уточненные расстройства пищевого поведения или приема пищи, NA – неприменимо, N/C – не поддается расчету.

Опосредующие и модулирующие факторы, влияющие на исходы РПП: анализ подгрупп

Краткий обзор статистически значимых опосредующих и модулирующих факторов, влияющих на исходы РПП в целом и конкретных типов в частности в рамках анализа подгрупп представлен в Таблице 2 (более полные данные указаны в приложении).

У детей/подростков были значительно более высокие показатели выздоровления, чем у взрослых, при РПП в целом и при всех его типах; более низкие показатели перехода расстройств в хроническую форму при РПП в целом и конкретно при НА; и более низкие показатели смертности при РПП в целом и конкретно при НА и НБ.

При объединении всех РПП, основным методом лечения, который приводил к большему проценту выздоровления, была коррекция диеты. КПТ была единственным специфическим

методом лечения, при котором показатели выздоровления составили 26% или выше при всех РПП. При НА дополнительными специфическими методами лечения, которые были связаны с более высокими показателями выздоровления в ≥2 исследованиях, были семейная психотерапия, психодинамическая психотерапия и специфический мультидисциплинарный подход к терапии. При НБ эффективными методами стали самопомощь, психодинамическая психотерапия, медикаментозное лечение, специфический мультидисциплинарный подход к лечению и ДПТ. При ПП такими методами стали медикаментозное лечение и ДПТ. При ДрУРПП наибольшую эффективность показали специфический мультидисциплинарный подход к лечению и психодинамическая психотерапия. При НА использование фармакотерапии было связано с низкими показателями выздоровления. «Лист ожидания» был связан с самым высоким показателем смертности как при всех РПП, так и конкретно при НА.

Таблица 2. Статистически значимые факторы, влияющие на выздоровление, переход расстройства в хроническую форму и смертность при расстройствах пищевого поведения (РПП), выявленные с помощью анализа подгрупп

Модерирующий фактор	НА	НБ	ПП	ДрУРПП	Все РПП
Возрастная группа с 26–50% показателем выздоровления	Взрослые	Взрослые		Взрослые	Взрослые
Возрастная группа с 51–75% показателем выздоровления	Дети/подростки		Взрослые		Дети/подростки
Возрастная группа с 76–100% показателем выздоровления		Дети/подростки	Дети/подростки	Дети/подростки	
Основной метод лечения с 0–25% показателем выздоровления	Медикаментозный				
Основной метод лечения 26–50% показателем выздоровления	Коррекция питания, ССТ, КПТ, психодинамическая психотерапия, специфический мультидисциплинарный подход	Самопомощь, КПТ, психодинамическая психотерапия, коррекция питания, медикаментозный	КПТ, медикаментозный, ДПТ	КПТ, специфический мультидисциплинарный подход, психодинамическая психотерапия	ССТ, самопомощь, КПТ, психодинамическая психотерапия, ДПТ, медикаментозный, специфический мультидисциплинарный подход
Основной метод лечения 51–75% показателем выздоровления		Специфический мультидисциплинарный подход, ДПТ			Коррекция питания
Основной метод лечения 76–100% показателем выздоровления			Коррекция питания		
Континенты с 26–50% показателем выздоровления		Европа, Северная Америка		Европа	
Континенты с 51–75% показателем выздоровления		Азия, Океания		Северная Америка, Азия, Океания	
Возрастная группа с 51–75% показателем перехода расстройства в хроническую стадию				Взрослые	
Возрастная группа с 26–50% показателем перехода расстройства в хроническую стадию	Взрослые			Дети/подростки	Взрослые
Возрастная группа с 0–25% показателем перехода расстройства в хроническую стадию	Дети/подростки		Взрослые		Дети/подростки
Континенты с 26–50% показателем перехода расстройства в хроническую стадию	Океания, Северная Америка, Южная Америка				Южная Америка, Северная Америка, Океания
Континенты с 0–25% показателем перехода расстройства в хроническую стадию	Азия, Европа				Азия, Европа
Возрастная группа с 1–5% показателем смертности	Взрослые				
Возрастная группа с показателем смертности <1%	Дети/подростки	Взрослые, дети/подростки			Дети/подростки, взрослые
Основной метод лечения с показателем смертности >5%	Пассивное ожидание ввиду невозможности попасть на прием из-за очереди				Пассивное ожидание ввиду невозможности попасть на прием из-за очереди
Основной метод лечения с 1–5% показателем смертности	КПТ, психодинамическая психотерапия			КПТ	КПТ, психодинамическая психотерапия, ССТ
Основной метод лечения с показателем смертности <1%	ССТ, коррекция питания, специфический мультидисциплинарный подход			Психодинамическая психотерапия	Психообразование, коррекция питания, специфический мультидисциплинарный подход

НА – нервная анорексия, НБ – нервная булимия, ПП – патологическое переедание, ДрУРПП – другие уточненные расстройства пищевого поведения или приема пищи, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, ДПТ – диалектическая поведенческая терапия, ССТ – системная семейная терапия. Обычное лечение и методы лечения, апробированные только в рамках одного исследования, не включены. Результаты анализа дополнительных подгрупп приведены в дополнительной информации.

Статистически значимое различие во времени выздоровления на разных континентах выявлялось только для НБ (самый высокий в Азии, самый низкий в Северной Америке) и ДрУРПП (самый высокий в Северной Америке, самый низкий в Европе). Различия между континентами в от-

ношении перехода расстройств в хроническую форму выявились только при всех РПП в совокупности (самый низкий показатель перехода в хроническую форму в Азии, самый высокий – в Южной Америке) и НА (самый низкий показатель перехода в хроническую форму в Азии, самый вы-

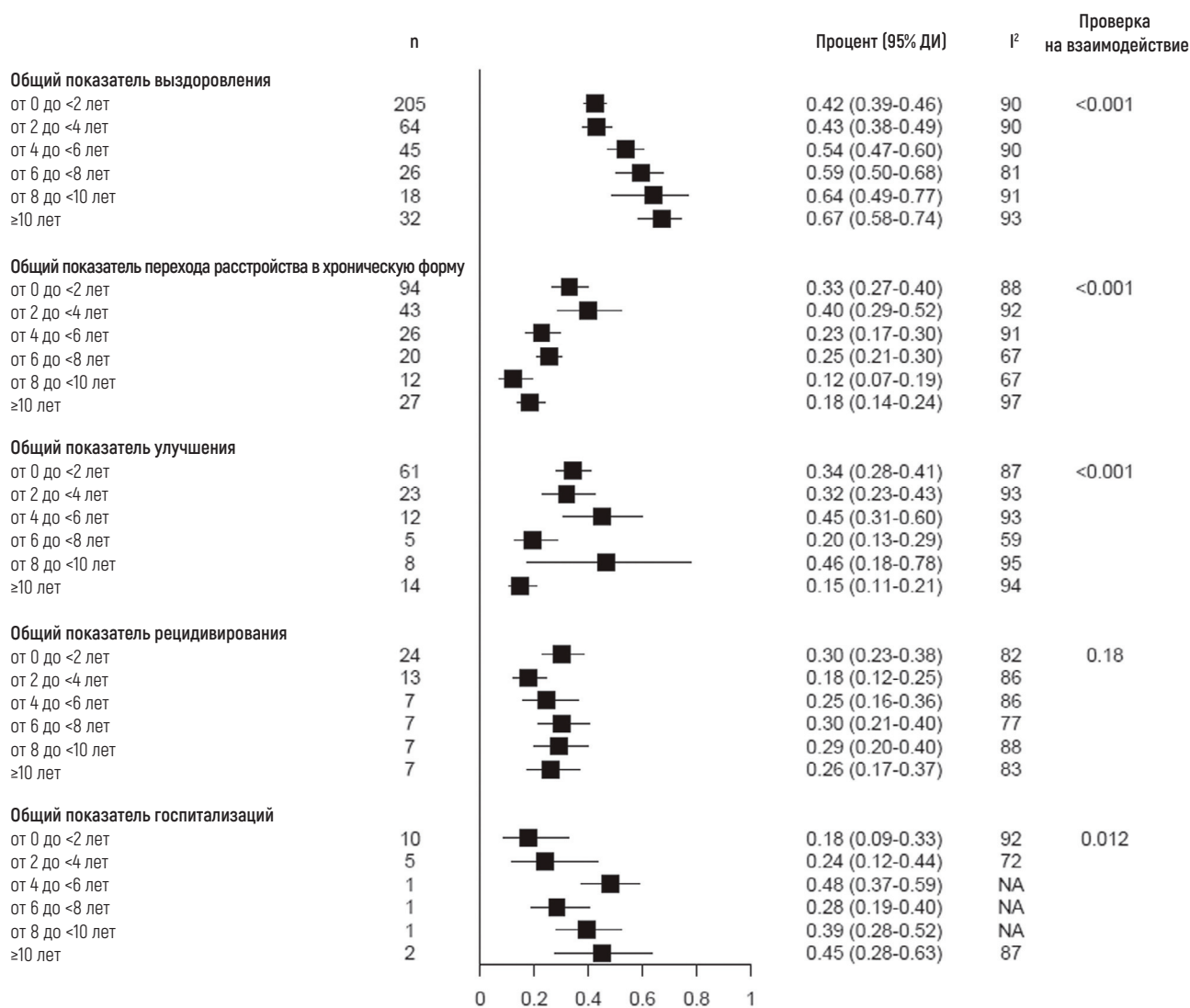


Рисунок 3. Общие показатели выздоровления, улучшения, рецидивов, госпитализаций и перехода расстройств в хроническую форму у пациентов со всеми расстройствами пищевого поведения, объединенными в течение периода наблюдения
NA – неприменимо.

сокий – в Океании). Различий между континентами в отношении показателя смертности ни среди всех РПП, ни при конкретных РПП выявлено не было.

Модерирующие факторы при РПП: мета-регрессионный анализ

Среди всех РПП процент выздоровления был прямо пропорционален среднему исходному ИМТ и проценту пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством и обратно пропорционален доле пациентов с самоповреждающим поведением. При НА более высокий показатель выздоровления был связан с более высоким процентом пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, более ранним временем сбора данных и более низким социально-демографическим индексом страны. При НБ более высокая скорость выздоровления была связана с большей продолжительностью лечения, большей долей пациентов с тяжелым депрессивным расстройством и большим количеством методов лечения. Более низкий уровень перехода НА в хроническую форму был связан с меньшим размером выборки и более низким социально-демографическим индексом страны (см. Таблицу 3).

Что касается смертности, то при объединении всех РПП, более низкие показатели были ассоциированы с более поздним временем сбора данных и более высоким исходным ИМТ, что было подтверждено и при НА, где также более

длительная продолжительность лечения была связана с более низкой смертностью. При НБ более высокий процент женщин был ассоциирован с более низкими показателями смертности, в то время как при ДрУРПП более низкая смертность была связана с более высоким социально-демографическим индексом страны, в которой проводилось исследование (см. Таблицу 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом систематическом обзоре был проведен метаанализ 415 исследований, проведенных на всех континентах, за исключением Африки, в которых изучались клинически значимые исходы конкретных РПП, а именно выздоровление, улучшение, рецидив после выздоровления, госпитализации, переход расстройства в хроническую форму и смертность в течение различных периодов наблюдения. Дополнительные задачи включали определение модерирующих и опосредующих факторов, влияющих на основные исходы как при всех РПП, так и при отдельных типах, оценку доли пациентов, у которых один диагноз РПП переходит в другой, и оценку реальной эффективности различных методов лечения.

Это первый метаанализ, который представляет собой систематизированный атлас клинических исходов РПП, включая НА, НБ, ПП и ДрУРПП, за более чем 10-летний период наблюдения. Его результаты могут повлиять на

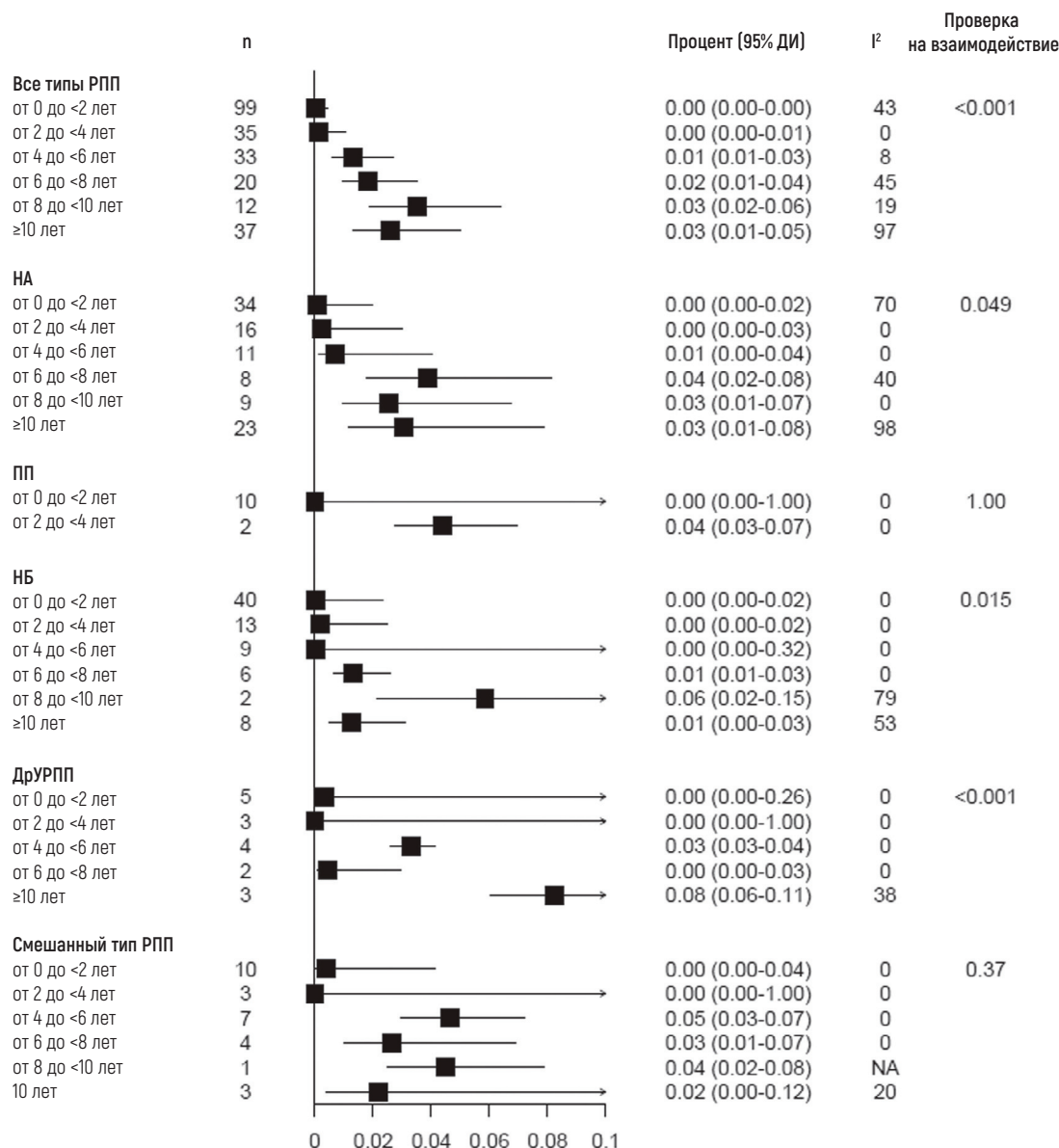


Рисунок 4. Показатель смертности у пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП) за период наблюдения
 НА – нервная анорексия, НБ – нервная булимия, ПП – патологическое переедание, ДрУРПП – другие уточненные расстройства пищевого поведения или приема пищи, NA – неприменимо.

клинические подходы к РПП, формирование актуальной программы исследований, а также на службы здравоохранения и распределение ресурсов, направленные на улучшение результатов лечения пациентов с РПП.

Полученные результаты показывают, что показатели выздоровления у разных пациентов с РПП схожи при анализе симптомов РПП в общем и «очистительного» поведения в частности, но различны для компульсивного переедания (при ДрУРПП самый высокий, а при НА самый низкий уровень выздоровления) и отклонения массы тела от нормы (при ДрУРПП самый высокий, а при ПП самый низкий процент выздоровления). ПП часто ассоциируется с избыточным весом или ожирением, которое может вызвать соматические осложнения, включая артрит, диабет, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, которые ограничивают способность к физическим упражнениям, могут способствовать дальнейшему увеличению массы тела и являются препятствиями для снижения веса⁶⁰⁻⁶². Более того, ПП связано с сопутствующими психическими расстройствами, включая депрессивное и биполярное расстройства, а также пограничное расстройство личности⁶⁰, при которых у пациентов отмечается более низкий уровень физиче-

ской активности, а также плохое состояние физического и психического здоровья, что является препятствием для поддержания здорового веса⁶³⁻⁶⁷. Крайне важно как можно быстрее начать лечение при ПП, чтобы избежать разрастания сети психологических, поведенческих и соматических симптомов, способствующих ожирению, и их агрегации до такой степени, при которой разовьется резистентность к лечению⁶⁸⁻⁷¹.

Самые тяжелые исходы среди всех РПП отмечались при НА, включая самый высокий процент рецидивов и хронический дефицит массы тела, а также самые высокие показатели госпитализаций. Эти результаты являются следствием наличия многочисленных осложнений, отражающихся на соматическом здоровье, которые связаны с дефицитом массы тела и неправильным питанием⁷²⁻⁷⁷, а также с важностью набора веса на ранних стадиях заболевания для благоприятного его течения^{78,79}. Напротив, при НБ были самые высокие показатели общего улучшения состояния и рецидивов, что свидетельствует о более эпизодическом течении по сравнению с другими РПП.

Менее половины пациентов с РПП выздоравливали. Более того, при всех РПП в совокупности у 26% отмечаются

Таблица 3. Статистически значимые факторы, влияющие на выздоровление, переход расстройства в хроническую форму и смертность при расстройствах пищевого поведения (РПП), выявленные с помощью многофакторного мета-регрессионного анализа

Модерирующий фактор	НА	НБ	ПП	ДрУРПП	Все РПП
Выздоровление					
Год сбора данных	Бета = -0,001 (от -0,002 до 0,000), N=64, p=0,0081				
Продолжительность лечения	Бета=0,019 (0,004– 0,034), N=52, p=0,011				
Средний индекс массы тела					Бета=0,102 (0,042–0,162), N=91, p=0,00088
% обсессивно-компульсивного расстройства	Бета=3517 (1452–5581), N=11, p=0,00084				Бета=3576 (1579–5574), N=12, p<0,00045
% большого депрессивного расстройства	Бета=3928 (2213– 5643), N=7, p<0,0001				
% случаев самоповреждающего поведения					Бета= -4452 (от -6832 до-2072), N=8, p=0,00025
Социально-демографический индекс страны	Бета = -6473 (от -11 503 до-1443), N=63, p=0,012				
Количество применяемых методов лечения	Бета=0,172 (0,011– 0,332), N=52, p=0,036				
Хронизация					
Размер выборки	Бета=0,002 (0,001–0,003), N=49, p=0,00019				
Социально-демографический индекс страны	Бета=6430 (0,539–12 321),N=49, p=0,032				
Смертность					
Год сбора данных	Бета=-0,109 (от -0,177 до-0,041), N=52, p=0,0016				Бета=-0,066 (от -0,125 до-0,007), N=85, p=0,028
% женщин	Бета=-3401 (от -6 001 до-0,801), N=31, p=0,01				
Средний индекс массы тела	Бета=-0,799 (от -1264 до-0,335), N=34, p=0,00074				Бета=-0,290 (от -0,496 до-0,083), N=57, p=0,0059
Продолжительность лечения	Бета=-0,054 (от -0,104 до-0,005), N=52,				
Социально-демографический индекс страны			Бета = -15 279 (от -29 432 до-1125), N=7, p=0,034		

Значения бета-функции в диапазоне 95% ДИ. Данные анализа были скорректированы с учетом показателей среднего возраста, длительности заболевания и продолжительности наблюдения. НА – нервная анорексия, НБ – нервная булимия, ПП – патологическое переедание, ДрУРПП – другие уточненные расстройства пищевого поведения или приема пищи. Все результаты доступны по вышеуказанной ссылке с дополнительной информацией.

рецидивы после выздоровления, а 26% требуется госпитализация во время последующего наблюдения. Общий риск смертности при РПП составляет 0,4% (интервал: от 0 до 1,4%), что является относительно высоким показателем для лиц, средний возраст которых составляет 25,7±6,9 года. Кроме того, средний период наблюдения в 38,3±76,5 месяца, вероятно, был слишком коротким для учета полного риска смертности, а дифференцированный коэффициент выбывания участников из исследования мог повлиять на учет смертности у пациентов с более тяжело протекающим расстройством, у которых, возможно, было меньше шансов остаться под более длительным наблюдением. Также, поскольку исследования с большей продолжительностью показали более высокий риск смертности, будущие репрезентативные исследования, в которых люди с РПП будут наблюдаться в течение достаточного периода времени, вероятно, предоставят данные о более высоких показателях смертности в течение всей жизни.

Показатели выздоровления увеличились, а показатели перехода расстройств в хроническую форму снизились за время наблюдения при всех РПП, за исключением ПП. Значимый эффект продолжительности исследования указывает на то, что краткосрочные РКИ могут быть подвержены систематическим ошибкам I рода, при этом в более краткосрочных исследованиях переоценивается эффективность экспериментальных методов лечения по сравнению с привычным лечением, что может оказаться ошибочным при более длительном наблюдении. При ПП при последующем наблюдении выявилась противоположная тенденция к наступлению следующих исходов: процент выздоровления снижался, а показатель перехода расстройства в хроническое состояние увеличивался, подтверждая, что раннее достижение ремиссии расстройства имеет решающее значение, прежде чем симптомы РПП, избыточный вес или ожирение и последствия для соматического здоровья тесно переплетутся.

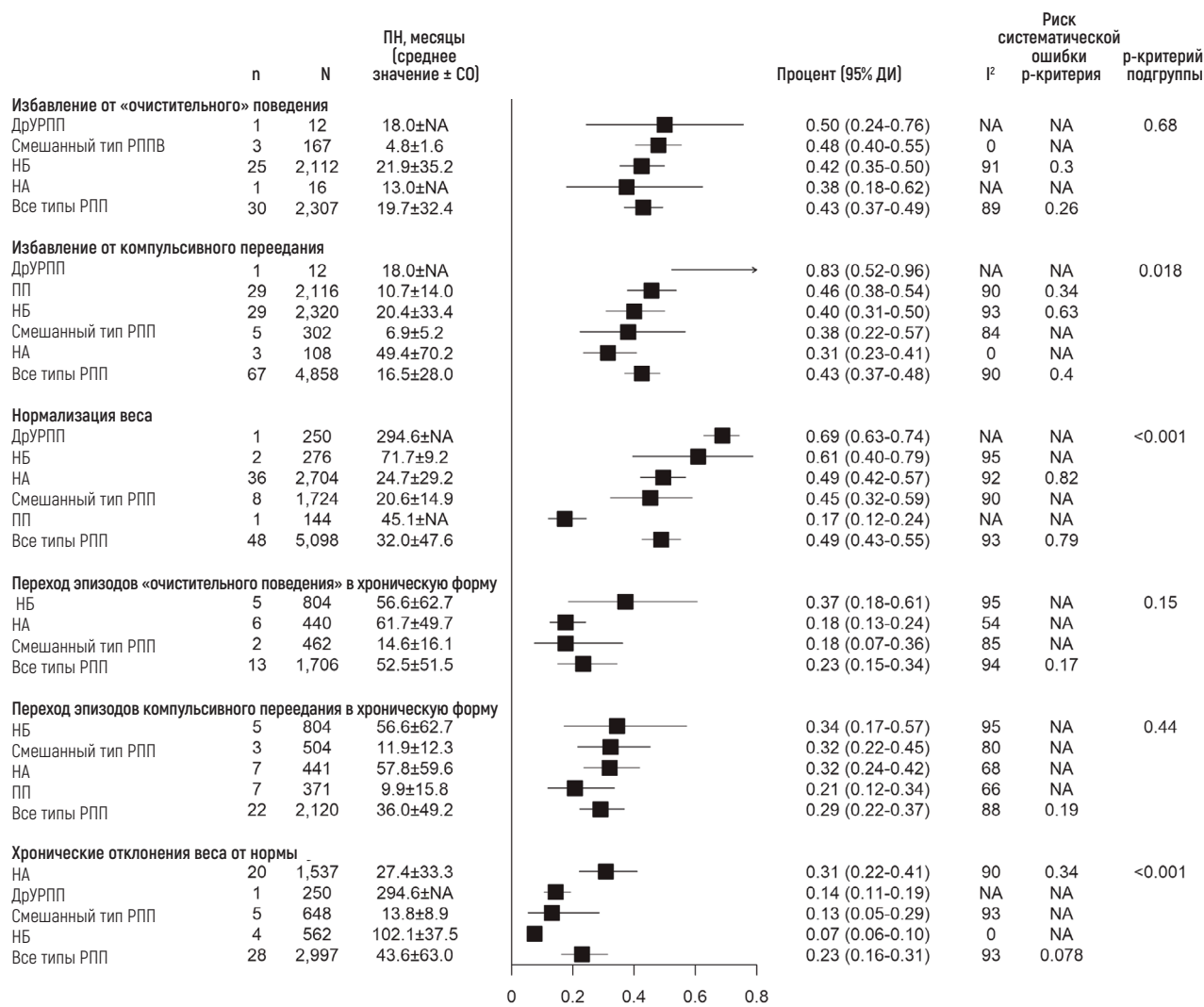


Рисунок 5. Показатели «очистительного» поведения, компульсивного переедания, а также нормализации массы тела и перехода патологических симптомов в хроническую форму у пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП)

ПН – последующее наблюдение, НА – нервная анорексия, НБ – нервная булимия, ПП – патологическое переедание, ДрУРПП – другие указанные расстройства кормления и пищевого поведения, NA – неприменимо.

Наиболее распространенными случаями диагностического перехода был переход из НА, НБ и ПП в ДрУРПП (от 16% до 19%), с более низкими показателями при переходе диагноза в обратном направлении (от 7% до 10%) или среди других РПП (от 2% до 9%). Переход диагноза от НА, НБ или ПП к ДрУРПП подразумевает, что некоторые симптомы конкретного РПП облегчились, в то время как другие симптомы сохранились, таким образом, не все диагностические критерии удовлетворяются. ДрУРПП могли развиваться в трех различных направлениях: рецидив НА (7%) или НБ (10%), хроническое течение (34%) или переход к выздоровлению (57%).

Поскольку понятие ДрУРПП является менее четко определенным и более гетерогенным диагнозом, его использование могло представлять проблему для клиницистов при принятии решения о наилучшей тактике лечения⁸⁰. Безусловно, этот диагноз мог косвенно рассматриваться как остаточная диагностическая категория и менее тяжелое расстройство⁴. Однако результаты этого метаанализа демонстрируют, что показатели выздоровления и перехода расстройства в хроническую форму при ДрУРПП не отличаются от этих же показателей при НА или НБ и что риск рецидива ДрУРПП фактически увеличивается с течением времени наблюдения с 8% в течение 2 лет до 52% более чем через 10 лет.

У детей и подростков был самый высокий показатель выздоровления при всех РПП и самый низкий показатель перехода НА в хроническую форму. Эти результаты согласуются с концепцией модели изменений при РПП²⁷, которая предполагает, что по мере прогрессирования болезни развиваются нейробиологические и психосоциальные факторы, поддерживающие симптомы, которые делают людей, страдающих РПП, более резистентными к лечению⁸¹. Эти данные также указывают на важность предоставления достаточных ресурсов для обеспечения ранней диагностики и лечения, а также уменьшения препятствий и задержек для адекватного доступа к своевременному лечению молодых пациентов^{82,83}. С этой целью органам законодательной и исполнительной власти следует обратить внимание на образование врачей семейной медицины и врачей общей практики³¹, а также необходимо преодолеть строгое разделение, все еще существующее во многих учреждениях, между службами охраны психического здоровья детей и взрослых^{34,84,85}.

Среди методов лечения РПП, включенных в более чем одно исследование, вмешательства, направленные, главным образом, на коррекцию питания, были связаны с самыми высокими показателями общего выздоровления. Внедрение плана здорового питания, психообразование в сфере физиологических потребностей в питании и контролируемое питание в условиях палаты интенсивной терапии или в се-

мые имеют решающее значение для нормализации режима питания и устранения некоторых поведенческих симптомов. Более того, психопатологические симптомы могут косвенно облегчаться за счет улучшения пищевого поведения.

Однако лечение, ориентированное исключительно на питание, не дало бы необходимого представления о персонализированном цикле и сети симптомов РПП у каждого пациента, а также не обучило бы навыкам совладания с внешними (межличностными) триггерами, не обеспечило бы внимательное отношение к изменениям в теле, не справились бы с сопутствующими психическими заболеваниями и, в конечном счете, не способствовало бы полному выздоровлению и предотвращению рецидива.

Наши результаты подтверждают эффективность семейной психотерапии и КПТ при НА³⁹. Все основные клинические руководства³⁵ указывают на эффективность семейной психотерапии у подростков с НА. Кроме того, согласно недавнему обзору³⁹, эти методы лечения могут принести пользу и молодым взрослым с НА. Большинство клинических руководств также отмечают эффективность КПТ, а два из них указывают на КПТ как на метод индивидуальной психотерапии первой линии для людей с НА³⁵.

Важно отметить, что «лист ожидания» был ассоциирован с самой высокой смертностью при НА. Это открытие имеет решающее клиническое значение и должно стимулировать службы, направленные на работу с РПП, в том числе предлагающие лечение от НА, избегать «пассивного ожидания» и предлагать психообразовательные программы и активное наблюдение за теми, кто ожидает госпитализации, для раннего выявления усугубления клинических симптомов и изменения поведения.

Наши данные свидетельствуют о том, что самопомощь, КПТ и ДПТ эффективны при НА. В большинстве клинических руководств КПТ описывается как психотерапия первой линии при этом состоянии³⁵, в то время как руководства Национального института здравоохранения и улучшения качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)⁸⁶ в качестве терапии первой линии предлагают методы самопомощи, вероятно, в свете соображений экономической эффективности. В сравнении с рекомендациями клинических руководств³⁵, мы пришли к принципиально новым выводам относительно ДПТ. ДПТ является одним из направлений психотерапии «третьей волны»; этот метод включает в себя элементы КПТ (т.е. обучение навыкам, провокация триггерными факторам и самоконтроль), но больше фокусируется на проработке контекстов ситуаций и межличностных взаимодействий, с которыми чаще всего возникают трудности при РПП^{87,88}. ДПТ может также устранять сопутствующие симптомы пограничного расстройства личности, которые действительно влияют на исходы РПП, особенно компульсивное переедание при НА и «очистительное» поведение при НА.

У пациентов с ПП эффективность КПТ и фармакотерапии подтверждается данными настоящего метаанализа, что соответствует данным клинических руководств³⁵, которые предполагают использование КПТ, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, противосудорожных препаратов (топирамат) и препаратов против ожирения (орлистат). Лиздексамфетамин одобрен только в некоторых странах, и его долгосрочная эффективность не доказана^{89,90}. Эффективность стимуляторов или топирамата при ПП может быть частично обусловлена подавлением аппетита. Улучшение когнитивных способностей, а также контроля над импульсивным поведением и сопутствующими тревожными и депрессивными симптомами также, вероятно, опосредует эффективность медикаментозных методов лечения ПП⁹¹.

Помимо возрастной группы и специфических методов лечения, в ходе данного метаанализа были выявлены другие модулирующие факторы. Например, сопутствующие психические расстройства или симптомы были связаны как с благоприятными, так и с неблагоприятными исходами при РПП и имели наибольшие размеры эффектов среди всех модулирующих факторов. Эти результаты демонстрируют центральную роль психопатологии, не относящейся к РПП, в усугублении симптомов РПП и важность терапии комор-

бидных психических расстройств при лечении РПП^{70,92}. ОКР и большое депрессивное расстройство способствовали более высоким показателям выздоровления при НА и НА соответственно, возможно, потому, что эти состояния хорошо поддаются фармакологическому лечению. Самоповреждающее поведение было связано с более низкими показателями выздоровления при всех РПП. Его можно рассматривать как проявление черт пограничного расстройства личности⁹³, которое не поддается большинству фармакологических методов⁹⁴, но корректируется с помощью ДПТ⁹⁵.

При НА большее количество методов лечения и более длительная продолжительность лечения были связаны с более высокими показателями выздоровления. Эти результаты отражают многомерную природу симптомов при НА, частое наличие сопутствующих психических расстройств и симптомов, а также необходимость оказания продолжительной мультидисциплинарной помощи^{39,70,96,97}.

Показатель смертности снизился в более поздних исследованиях при объединении всех РПП, хотя эти данные были получены, главным образом, в исследованиях НА. Хотя образование и практическая подготовка в области НА различаются в разных странах и часто являются недостаточными^{98,99}, наши данные свидетельствуют о том, что соматическое здоровье пациентов с НА улучшилось с течением времени, возможно, отражая снижение стигматизации¹⁰⁰, увеличение знаний и повышение внимания к сопутствующим соматическим заболеваниям¹⁰¹.

Однако, как показывает снижение показателей выздоровления при НА за последние десятилетия, мер, направленных на снижение показателя смертности, недостаточно. Симптомы НА могут развиваться до тяжелой степени и увеличивать продолжительность заболевания, при которой пациенты описывают свою жизнь как «пронизанную болезнью», иными словами, пациент может начать идентифицировать себя через болезнь¹⁰². С другой стороны, остаточные установки, связанные с приемом пищи, могут сохраняться на протяжении всей жизни значительной группы пациентов, необязательно ухудшая психологическое благополучие¹⁰³. Проблема личностного выздоровления, подразумевающая акцент на восприимчивости и ценностях пострадавших лиц, недостаточно изучена у людей с РПП, что представляет собой важный потенциальный ориентир для будущих исследований.

Более высокий ИМТ был связан со снижением смертности при НА, что подтверждает текущую классификацию тяжести расстройства в DSM-5.

Более высокая доля мужчин была ассоциирована с более высокой смертностью при НА. Распространенность РПП у мужчин растет более быстрыми темпами, чем у женщин¹⁰⁴. Хотя некоторые данные указывают на сходство с женщинами, были обнаружены некоторые качественные различия, такие как более частый избыточный вес в анамнезе и стремление к худобе и выраженной мускулатуре, что может способствовать использованию специфических препаратов (например, анаболических стероидов)¹⁰⁵. Часто используемые инструменты для количественной оценки симптомов РПП могут быть недостаточно чувствительны у мужчин¹⁰⁶, тем самым диагностика РПП у мужчин может быть недостаточной¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Наши результаты требуют проведения дополнительных исследований, изучающих пол и гендерную принадлежность как факторы, определяющие различные клинические характеристики и исходы при РПП^{105,109}.

Более высокий социально-демографический индекс обуславливал более низкий процент выздоровления и более высокий процент перехода НА в хроническую форму. Жители стран с более высоким индексом могут в культурном плане быть более подвержены «культу худобы», в то время как другие социокультурные системы могут быть менее ориентированы на худобу или придание особого значения тому, как выглядит тело^{110,111}.

Этот метаанализ объединяет количественные результаты более чем в два раза большего числа исследований, чем предыдущие доступные обзоры^{44,46,47} без проведенного метаанализа, которые были опубликованы от 15 до 20 лет назад.

Наша работа подтверждает предыдущие выводы и приводит новые результаты. Например, наша работа подтверждает, что при НА частота перехода расстройства в хроническую форму превышает 20%; в то же время необходимо дать надежду на благоприятный исход даже людям с тяжелыми клиническими проявлениями, поскольку при таких обстоятельствах темпы выздоровления увеличивались, а частота перехода НА в хроническую форму снижалась в течение периода наблюдения за пациентами. Однако за десятилетия количество благоприятных исходов при РПП в целом не увеличилось, если не считать снижения смертности при НА.

Этот метаанализ включает в себя данные наблюдательных и интервенционных исследований о влиянии нескольких терапевтических вмешательств на клинические исходы при РПП, учитывает более длительное наблюдение пациентов и количественное тестирование факторов и посредников, влияющих на исходы расстройств в подгрупповом и многофакторном анализе, таким образом информируя практическое здравоохранение и службы организации здравоохранения. Результаты применения этих дополнительных подходов указывают, например, на необходимость предлагать меры по коррекции питания и отслеживать состояние пациентов в листе ожидания.

У этого метаанализа есть ряд преимуществ. Во-первых, он охватывает более 40 лет наблюдательных и интервенционных исследований, приводя всесторонний обзор современных научных данных РПП. Во-вторых, включение большого числа исследований позволило изучить и идентифицировать некоторые модерирующие и опосредующие факторы, влияющие на исходы, предоставив информацию, полезную для разработки новых исследовательских, клинических и организационных подходов. В-третьих, эта работа уникальна тем, что в ней объединены данные исследований, проведенных на всех континентах, за исключением Африки, что дает глобальный взгляд на РПП. В-четвертых, включение наблюдательных исследований позволило измерить параметры исходов на протяжении времени, тем самым мы смогли полноценно оценить эффективность различных методов лечения и частоту соответствующих исходов у людей с РПП.

Данный метаанализ также имеет некоторые ограничения. Во-первых, не ограничиваясь РКИ, мы не могли сравнивать конкретные методы лечения или ранжировать их. Такие метаанализы уже существуют^{37,38}, но, как правило, имеют короткие временные рамки и не могут охватить все клинически значимые исходы, на которых сосредоточена эта работа. Более того, по сравнению с РКИ, включение наблюдательных исследований позволило нам охватить и оценить популяцию, которая является более репрезентативной для реальных пациентов, что подтверждает обобщаемость полученных результатов. Во-вторых, включение как РКИ, так и наблюдательных исследований могло в некоторой степени увеличить гетерогенность выборки. В-третьих, диагностические критерии для РПП в DSM и МКБ менялись с течением времени, и это, возможно, повлияло на результаты данного исследования.

В-четвертых, мы не проводили метаанализ переходов диагнозов с РПП на другие психические расстройства, поскольку это выходило за рамки данной работы, и будущие систематические обзоры должны будут количественно оценить частоту этих переходов. В-пятых, психосоциальные детерминанты здоровья (например, травма в раннем возрасте или способность эмоциональной саморегуляции), которые совсем недавно стали рассматриваться как предикторы исходов¹², не были широко доступны в метаанализируемых исследованиях и, следовательно, не могли быть проанализированы. В-шестых, полученные данные не включают исходы РПП в Африке, где следует поощрять исследования в этой области. В-седьмых, мы не исследовали влияние подтипов РПП, например, ограничительный тип в сравнении с очистительным при НА или атипичную НА, поскольку данные о результатах, на которых сосредоточился этот метаанализ, были слишком ограниченными. В-восьмых, определение исходов было неоднозначным и различилось во включенных исследованиях. Чтобы учесть эту неоднозначность и детальность в определении различных категорий исходов,

мы провели несколько анализов чувствительности по количеству категорий исходов, результаты которых в значительной степени соответствовали основным выводам. Наконец, несмотря на большое количество подходящих исследований, некоторые исходы базировались лишь на небольшой выборке исследований, а это значит, что выводы, относящиеся к этим исходам, следует считать предвзвешенными.

В заключение, данный систематический обзор и метаанализ способствуют пониманию РПП и дают представление об их лечении и реальных исходах, как в целом, так и в отношении конкретных РПП. Результаты исследования подчеркивают тяжелый характер течения РПП, хотя со временем наблюдается снижение показателей смертности. Крайне важно, чтобы пациенты с РПП выявлялись на ранней стадии расстройства и как можно быстрее получали лечение; особое внимание необходимо уделять пациентам с низким ИМТ и сопутствующим самоповреждающим поведением. Сопутствующие психические расстройства, такие как депрессия и ОКР, поддаются лечению, и их следует контролировать и корректировать.

Также важно выявлять и лечить РПП у детей и подростков как можно раньше, чтобы улучшить результаты лечения и предотвратить откладывание лечения РПП на то время, когда пациент станет взрослым. План лечения должен включать мероприятия по коррекции питания при всех видах РПП. При НА многокомпонентное лечение должно включать семейную психотерапию для детей/подростков и молодых взрослых наравне с КПТ. Самопомощь, КПТ и ДПТ являются эффективными методами лечения при РПП, в то время как КПТ и фармакотерапия рекомендуются при РПП.

Существует необходимость в долгосрочных наблюдательных исследованиях, чтобы полностью охватить исходы у пациентов с РПП. Необходимо достичь международного консенсуса в формулировках следующих определений: «выздоровление», «улучшение», «переход расстройства в хроническое течение» и «рецидив» в этой популяции. В ходе исследований непременно должен быть рассмотрен вопрос личностного выздоровления у пациентов с РПП. Будущие исследования также должны быть направлены на улучшение выявления модерирующих и опосредующих факторов, влияющих на исходы, которые могут помочь стратифицировать подгруппы пациентов, чтобы обеспечить более персонализированный подход к лечению лиц с РПП.

БЛАГОДАРНОСТИ

H. C. Steinhausen и C. U. Correll были последними, кто совместно работал над этой статьей. Дополнительная информация по данному исследованию доступна по адресу <https://osf.io/j38hf>.

Перевод: Зайцева Александра Алексеевна, г. Тверь

Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

Список литературы

1. Treasure J, Hübel C, Himmerich H. The evolving epidemiology and differential etiopathogenesis of eating disorders: implications for prevention and treatment. *World Psychiatry* 2022;21:147-8.
2. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A et al. The DSM 5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. *J Psychiatr Res* 2016;77:85-91.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
4. Uher R, Rutter M. Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD 11. *World Psychiatry* 2012;11:80-92.
5. World Health Organization. *International classification of diseases*, 11th ed. Geneva: World Health Organization, 2020.
6. Claudino AM, Pike KM, Hay P et al. The classification of feeding and eating disorders in the ICD 11: results of a field study comparing proposed ICD 11 guidelines with existing ICD 10 guidelines. *BMC Med* 2019;17:93.
7. Stewart AD, Klein S, Young J et al. Body image, shape, and volumetric assessments using 3D whole body laser scanning and 2D digital photography in females with a diagnosed eating disorder: preliminary novel findings. *Br J Psychol* 2012;103:183-202.

8. Grilo CM, Crosby RD, Machado PPP. Examining the distinctiveness of body image concerns in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2019;52:1229-36.
9. Mohr HM, Röder C, Zimmermann J et al. Body image distortions in bulimia nervosa: investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *Neuroimage* 2011;56:1822-31.
10. Gailledrat L, Rousset M, Venisse JL et al. Marked body shape concerns in female patients suffering from eating disorders: relevance of a clinical sub-group. *PLoS One* 2016;11:e0165232.
11. First MB, Gaebel W, Maj M et al. An organization and category level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD 11 and DSM 5. *World Psychiatry* 2021;20:34-51.
12. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM 5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord* 2015;3:19.
13. Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM IV and DSM V proposed criteria: a 6 year follow up study. *Psychosom Med* 2011;73:270-9.
14. Keski Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:340-5.
15. Steinhausen HC, Villumsen MD, Hørdér K et al. Comorbid mental disorders during long term course in a nationwide cohort of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2021;54:1608-18.
16. Steinhausen HC, Villumsen MD, Hørdér K et al. Increased risk of somatic diseases following anorexia nervosa in a controlled nationwide cohort study. *Int J Eat Disord* 2022;55:754-62.
17. Auger N, Potter BJ, Ukah UV et al. Anorexia nervosa and the long term risk of mortality in women. *World Psychiatry* 2021;20:448-9.
18. Winkler LAD, Christiansen E, Lichtenstein MB et al. Quality of life in eating disorders: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;219:1-9.
19. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:406-14.
20. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet* 2020;395:899-911.
21. Steinhausen HC, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord* 2015;48:845-50.
22. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders world-wide: large scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:281-95.
23. Dahlgren CL, Stedal K, Wisting L. A systematic review of eating disorder prevalence in the Nordic countries: 1994-2016. *Nord Psychol* 2018;70:209-27.
24. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017;174:850-8.
25. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM et al. Genome wide association study identifies eight risk loci and implicates metabolic psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 2019;51:1207-14.
26. Solmi M, Radua J, Stubbs B et al. Risk factors for eating disorders: an umbrella review of published meta-analyses. *Braz J Psychiatry* 2021;43:314-23.
27. Treasure J, Willmott D, Ambwani S et al. Cognitive interpersonal model for anorexia nervosa revisited: the perpetuating factors that contribute to the development of the severe and enduring illness. *J Clin Med* 2020;9:630.
28. Glashouwer KA, Brockmeyer T, Cardi V et al. Time to make a change: a call for more experimental research on key mechanisms in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2020;28:361-7.
29. Solmi F, Hotopf M, Hatch SL et al. Eating disorders in a multi ethnic inner city UK sample: prevalence, comorbidity and service use. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:369-81.
30. Ali K, Farrer L, Fassnacht DB et al. Perceived barriers and facilitators towards help seeking for eating disorders: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2017; 50:9-21.
31. Monteleone AM, Barone E, Cascino G et al. Pathways to eating disorder care: a European multicenter study. *Eur Psychiatry* 2023;66:e36.
32. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. *Intern Med J* 2020;50:24-9.
33. Monteleone AM, Fernandez Aranda F, Voderholzer U. Evidence and perspectives in eating disorders: a paradigm for a multidisciplinary approach. *World Psychiatry* 2019;18:369-70.
34. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
35. Hilbert A, Hoek H, Schmidt R. Evidence based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:423-37.
36. 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.
37. Solmi M, Wade TD, Byrne S et al. Comparative efficacy and acceptability of psychological interventions for the treatment of adult outpatients with anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021;8:215-24.
38. Zeeck A, Herpertz Dahlmann B, Friederich HC et al. Psychotherapeutic treatment for anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2018;9:158.
39. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G et al. Treatment of eating disorders: a systematic meta review of meta analyses and network meta analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;142:104857.
40. Linardon J. Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge eating disorder: meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2018;51:785-97.
41. Slade E, Keeney E, Mavranzoulis I et al. Treatments for bulimia nervosa: a network meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48:2629-36.
42. Zipfel S, Wild B, Groß G et al. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:127-37.
43. Eddy KT, Tabri N, Thomas JJ et al. Recovery from anorexia nervosa and bulimia nervosa at 22 year follow up. *J Clin Psychiatry* 2017;78:184-9.
44. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:225-42.
45. Bardone Cone A, Hunt R, Watson H. An overview of conceptualizations of eating disorder recovery, recent findings, and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:79.
46. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-93.
47. Steinhausen HC, Weber S. The outcome of bulimia nervosa: findings from one quarter century of research. *Am J Psychiatry* 2009;166:1331-41.
48. Kraemer HC. Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: a parametric approach. *Stat Med* 2013;32:1964-73.
49. Kan C, Cardi V, Stahl D et al. Precision psychiatry – What it means for eating disorders? *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:3-7.
50. Vall E, Wade TD. Predictors of treatment outcome in individuals with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2015;48:946-71.
51. Jewell T, Blessitt E, Stewart C et al. Family therapy for child and adolescent eating disorders: a critical review. *Fam Process* 2016;55:577-94.
52. Hamadi L, Holliday J. Moderators and mediators of outcome in treatments for anorexia nervosa and bulimia nervosa in adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2020;53:3-19.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an up-dated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
54. Morgan HG, Hayward AE. Clinical assessment of anorexia nervosa. The Morgan Russell outcome assessment schedule. *Br J Psychiatry* 1988;152: 367-71.
55. Solmi M, Song M, Yon DK et al. Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. *Mol Psychiatry* 2022;27: 4172-80.
56. Wells G, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta analyses. www.ohri.ca.
57. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.

58. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001;20:641-54.
59. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019;22:153-60.
60. Welch E, Jangmo A, Thornton LM et al. Treatment seeking patients with binge eating disorder in the Swedish national registers: clinical course and psychiatric comorbidity. *BMC Psychiatry* 2016;16:163.
61. Thornton LM, Watson HJ, Jangmo A et al. Binge eating disorder in the Swedish national registers: somatic comorbidity. *Int J Eat Disord* 2017;50:58-65.
62. Olguin P, Fuentes M, Gabler G et al. Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2017;22:13-26.
63. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
64. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
65. 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.
66. 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.
67. Dragioti E, Radua 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.
68. Monteleone AM, Tzischinsky O, Cascino G et al. The connection between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: a network analysis study in people with bulimia nervosa and with binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2022;27:253-61.
69. Wang SB, Jones PJ, Dreier M et al. Core psychopathology of treatment seeking patients with binge eating disorder: a network analysis investigation. *Psychol Med* 2019;49:1923-8.
70. Solmi M, Collantoni E, Meneguzzo P et al. Network analysis of specific psychopathology and psychiatric symptoms in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2018;51:680-92.
71. de Vos JA, Radstaak M, Bohlmeijer ET et al. The psychometric network structure of mental health in eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev* 2021; 29:559-74.
72. Solmi M, Veronese N, Correll CU et al. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:341-51.
73. Park CS, Choi EK, Han KD et al. Increased cardiovascular events in young patients with mental disorders: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1582-92.
74. Farasat M, Watters A, Bendelow T et al. Long term cardiac arrhythmia and chronotropic evaluation in patients with severe anorexia nervosa (LACE AN): a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:432-9.
75. Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM et al. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eat Weight Disord* 2019;24:199-207.
76. Tseng MCM, Chien LN, Tu CY et al. Risk of dialysis and renal diseases in patients with anorexia nervosa in Taiwan. *Int J Eat Disord* 2023;56:991-1000.
77. Riedlinger C, Schmidt G, Weiland A et al. Which symptoms, complaints and complications of the gastrointestinal tract occur in patients with eating disorders? A systematic review and quantitative analysis. *Front Psychiatry* 2020; 11: 195.
78. Le Grange D, Accurso EC, Lock J et al. Early weight gain predicts outcome in two treatments for adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014;47:124-9.
79. Wade TD, Allen K, Crosby RD et al. Outpatient therapy for adult anorexia nervosa: early weight gain trajectories and outcome. *Eur Eat Disord Rev* 2021;29:472-81.
80. Riesco N, Agüera Z, Granero R et al. Other specified feeding or eating disorders (OSFED): clinical heterogeneity and cognitive behavioral therapy outcome. *Eur Psychiatry* 2018;54:109-16.
81. Ambwani S, Cardi V, Albano G et al. A multicenter audit of outpatient care for adult anorexia nervosa: symptom trajectory, service use, and evidence in support of "early stage" versus "severe and enduring" classification. *Int J Eat Disord* 2020;53:1337-48.
82. Fusar Poli P, Correll C, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
83. Allen KL, Mountford VA, Elwyn R et al. A framework for conceptualising early intervention for eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2023;31:320-34.
84. Cannon M, Power E, Cotter D et al. Youth psychiatry: time for a new sub specialty within psychiatry. *World Psychiatry* 2022;21:2-3.
85. Malla A, Boksa P, Joob R. Meeting the challenges of the new frontier of youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:78-9.
86. National Guideline Alliance (UK). Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.
87. Hayes SC, Hofmann SG. "Third wave" cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process based approach to intervention in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
88. Gratz KL, Tull MT. A clinically useful conceptualization of emotion regulation grounded in functional contextualism and evolutionary theory. *World Psychiatry* 2022;21:460-1.
89. Himmerich H, Lewis YD, Conti C et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023; doi: 10.1080/15622975.2023.2179663.
90. Fornaro M, Solmi M, Perna G et al. Lisdexamfetamine in the treatment of moderate to severe binge eating disorder in adults: systematic review and exploratory meta-analysis of publicly available placebo controlled, randomized clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1827-36.
91. Himmerich H, Kan C, Au K et al. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health consequences. *Pharmacol Ther* 2021;217:107667.
92. Jones EJ, Egan SJ, Howell JA et al. An examination of the transdiagnostic cognitive behavioural model of eating disorders in adolescents. *Eat Behav* 2020; 39:101445.
93. Arnold S, Wiese A, Zaid S et al. Lifetime prevalence and clinical correlates of non-suicidal self injury in youth inpatients with eating disorders: a retrospective chart review. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2022;16:17.
94. Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenvuo M et al. Association of pharmacological treatments and real world outcomes in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2023;147:603-13.
95. Stoffers Winterling JM, Storebø OJ, Kongerslev MT et al. Psychotherapies for borderline personality disorder: a focused systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;221:538-52.
96. O'Brien KM, Vincent NK. Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clin Psychol Rev* 2003; 23:57-74.
97. Fornaro M, Daray FM, Hunter F et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice versa: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;280:409-31.
98. Ayton A, Ibrahim A. Does UK medical education provide doctors with sufficient skills and knowledge to manage patients with eating disorders safely? *Postgrad Med J* 2018;94:374-80.
99. McNicholas F, O'Connor C, O'Hara L et al. Stigma and treatment of eating disorders in Ireland: healthcare professionals' knowledge and attitudes. *Ir J Psychol Med* 2016;33:21-31.
100. Guy J, Bould H, Lewis G et al. Stigmatising views towards individuals with eating disorders: trends and associations from 1998 to 2008 using a repeated cross sectional design. *Br J Psychiatry* 2022;220:272-8.
101. Bullivant B, Rhydderch S, Griffiths S et al. Eating disorders "mental health literacy": a scoping review. *J Ment Health* 2020;29:336-49.
102. Broomfield C, Rhodes P, Touyz S. How and why does the disease progress? A qualitative investigation of the transition into long standing anorexia nervosa. *J Eat Disord* 2021;9:103.
103. Mitchison D, Hay P, Slewa Younan S et al. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. *BMC Public Health* 2014; 14:943.
104. Gorrell S, Murray SB. Eating disorders in males. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2019;28:641-51.

105. de Vos JA, LaMarre A, Radstaak M et al. Identifying fundamental criteria for eating disorder recovery: a systematic review and qualitative meta-analysis. *J Eat Disord* 2017;5:34.
106. Murray SB, Nagata JM, Griffiths S et al. The enigma of male eating disorders: a critical review and synthesis. *Clin Psychol Rev* 2017;57:1-11.
107. 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.
108. van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry* 2021; 34:515-24.
109. Meneguzzo P, Collantoni E, Gallicchio D et al. Eating disorders symptoms in sexual minority women: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev* 2018;26:275-92.
110. Sonnevile KR, Lipson SK. Disparities in eating disorder diagnosis and treatment according to weight status, race/ethnicity, socioeconomic background, and sex among college students. *Int J Eat Disord* 2018;51:518-26.
111. Becker AE, Franko DL, Speck A et al. Ethnicity and differential access to care for eating disorder symptoms. *Int J Eat Disord* 2003;33:205-12.
112. Gorrell S, Hail L, Reilly EE. Predictors of treatment outcome in eating disorders: a roadmap to inform future research efforts. *Curr Psychiatry Rep* 2023; 25:213-22.

DOI:10.1002/wps.21182

Современные данные об эффективности мобильных приложений для психического здоровья при симптомах депрессии и тревоги. Метаанализ 176 рандомизированных контролируемых исследований

Jake Linardon^{1,2}, John Torous³, Joseph Firth^{4,5}, Pim Cuijpers^{6,7}, Mariel Messer¹, Matthew Fuller-Tyszkiewicz^{1,2}

¹School of Psychology, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ²Center for Social and Early Emotional Development, Deakin University, Burwood, VIC, Australia; ³Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁴Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁵Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁶Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁷International Institute for Psychotherapy, Babes-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

Психиатрическая помощь, доступная при депрессии и тревоге, в последнее время претерпела крупную технологическую революцию вместе с возрастающим интересом к приложениям для смартфонов как к масштабируемому инструменту для лечения этих состояний. С тех пор как последний всесторонний метаанализ в 2019 году выявил положительное, но небольшое влияние приложений на симптомы депрессии и тревоги, было проведено более 100 новых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Мы провели обновленный метаанализ с целью предоставить более точные оценки эффектов, количественно определить обобщаемость данной информационной базы и понять, влияют ли основные характеристики приложения и исследования на величину эффекта. В исследование были включены 176 РКИ, направленные на лечение симптомов депрессии или тревоги. Приложения в целом оказали значимое, хотя и небольшое влияние на симптомы депрессии ($N=33,567$, $g=0,28$, $p<0,001$; число, больных, которых необходимо лечить, ЧБНЛ=11,5) и генерализованной тревожности ($N=22,394$, $g=0,26$, $p<0,001$, ЧБНЛ=12,4) по сравнению с контрольными группами. Эти эффекты были устойчивыми при различных наблюдениях, а также после исключения исследований с небольшими выборками и высоким риском систематической ошибки. При посттестировании в приложении наблюдалась меньшая вариабельность результатов по сравнению с контрольными условиями (отношение дисперсии, $RoV = -0,14$, 95% ДИ: от $-0,24$ до $-0,05$ для депрессивных симптомов; $RoV = -0,21$, 95% ДИ: от $-0,31$ до $-0,12$ для симптомов генерализованной тревоги). Величина эффекта для депрессии была значительно больше, когда приложения включали характеристики когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) или технологию чат-ботов. Величина эффекта для тревоги была значительно больше, когда в исследованиях в качестве основной цели рассматривалась генерализованная тревожность и применялось приложение КПТ или приложение с функцией мониторинга настроения. Были обнаружены доказательства умеренного влияния приложений на симптомы социальной тревожности ($g=0,52$) и обсессивно-компульсивные симптомы ($g=0,51$), небольшой эффект на симптомы посттравматического стресса ($g=0,12$), большое влияние на симптомы акробобии ($g=0,90$), а также незначительное негативное влияние на симптомы паники ($g = -0,12$), хотя к этим результатам следует относиться с осторожностью, поскольку большинство исследований имели высокий риск систематической ошибки и основывались на небольших размерах выборки. Мы пришли к выводу, что приложения в целом оказывают небольшое, но существенное влияние на симптомы депрессии и генерализованной тревожности и что специфические особенности приложений, такие как функции КПТ или мониторинга настроения, а также технология чат-ботов, связаны с наибольшим эффектом.

Ключевые слова: Приложения для смартфонов, депрессия, генерализованная тревожность, социальная тревожность, посттравматический стресс, паника, когнитивно-поведенческая терапия, мониторинг настроения, технология чат-ботов

Linardon J, Torous J, Firth J et al. Current evidence on the efficacy of mental health 139 smartphone apps for symptoms of depression and anxiety. A meta-analysis of 176 randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2024;23:139–149. doi:10.1002/wps.21183

Депрессивные и тревожные расстройства являются распространенными психическими состояниями, связанными со значимым бременем болезни, серьезными экономическими издержками, преждевременной смертностью и низким качеством жизни пострадавших лиц и их родственников^{1,2}. Необходимы широкодоступные методы лечения для уменьшения этих последствий. Как психотерапия, так и фармакотерапия могут эффективно лечить симптомы депрессии и тревожности⁷. Однако существует множество препятствий, которые мешают людям получить доступ к этим традиционным формам лечения, включая ограниченное количество подготовленных психиатров и психологов, высокую стоимость лечения, стигматизацию, связанную с обращением за помощью, и низкую грамотность в области психического здоровья^{8,9}.

За последние два десятилетия психиатрическая помощь, доступная при депрессии и тревоге, претерпела крупную технологическую революцию. Эмпирически подтвержденные компоненты психологических вмешательств, которые ранее проводились исключительно лично, теперь предоставляются с помощью недорогих, частных и масштабируемых цифровых инструментов^{10,11}.

Приложения для смартфонов являются одной из форм предоставления цифрового лечения, которой уделяется

значительное внимание. Смартфоны находятся в числе наиболее быстро внедряемых технологических инноваций в новейшей истории. Более 6,5 миллиарда человек владеют смартфонами, которые, как правило, проверяются многократно в течение дня и всегда находятся на расстоянии вытянутой руки¹². Таким образом, доступ к лечебному контенту, предоставляемому через приложение, возможен в любое время и в любом месте, что позволяет пользователям в моменты необходимости практиковать те важнейшие терапевтические навыки, которые требуются для предотвращения появления или обострения симптомов⁸. Цифровые системы мониторинга и сложные алгоритмы машинного обучения также позволяют регулярно обновлять лечебный контент и персонализировать его в соответствии с потребностями пользователя на основе данных, собираемых пассивно (например, координаты глобальной системы позиционирования для определения социальных детерминант здоровья) и активно (например, отслеживание симптомов)^{13,14}.

Потенциал приложений для лечения симптомов депрессии и тревоги привлекает все больший интерес среди пациентов, клиницистов, технологических компаний и регулирующих органов здравоохранения. Однако существуют риски, связанные с приложениями для лечения депрессии

и тревожности, такие как нарушения конфиденциальности; возможный легкий доступ к неэффективному, неточному или потенциально вредному контенту^{15,16}; низкий уровень вовлеченности^{17,18} и исключение потенциальной терапевтической составляющей, представленной личными отношениями между врачом и пациентом. Все это, в сочетании с тем фактом, что приложения для поддержания психического здоровья при депрессии и тревоге являются одними из наиболее широко предлагаемых и загружаемых категорий медицинских приложений^{19,20}, порождает обязанность предоставлять общественности актуальную информацию о доказательной базе, поддерживающей их использование²¹.

В метаанализе 2019 года Linardon et al.¹³ обнаружили, что приложения превосходят контрольные условия в уменьшении симптомов депрессии ($g=0,28$) и генерализованной тревожности ($g=0,30$) на основе 41 и 28 исследований соответственно. Этот метаанализ также выявил ранние доказательства эффективности приложений при социальной тревожности, но не при посттравматическом стрессе или панических симптомах (≤ 6 исследований). Была отмечена неоднородность в эффективности, хотя было выявлено несколько надежных модификаторов эффекта, что, возможно, отражает относительно небольшое количество доступных исследований²² и фокус на однофакторных модераторных эффектах, а не на более сложных многофакторных моделях модераторов.

Число исследований, тестирующих приложения для психического здоровья при симптомах депрессии и тревоги, растет в геометрической прогрессии, представляя все больше возможностей выяснить, способствовали ли недавние инновации в области цифрового здравоохранения повышению эффективности, а также изучить индивидуальное и комбинированное влияние модераторов на эффективность лечения. С 2019 года было опубликовано более 100 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), часть из которых включает большие размеры выборки, использует надежные условия сравнения и имеет меньший риск систематической ошибки. Каждый из этих элементов был отмечен в качестве критических характеристик, которые отсутствуют в данной области, в соответствии с выводами, сделанными авторами более ранних метаанализов^{13,21,23}. Кроме того, большое количество доступных исследований теперь позволяет проводить более точный, сложный и адекватно подкрепленный анализ тех характеристик приложений и исследований, которые могут быть связаны с величиной эффекта.

В свете ограничений предыдущих обзоров и в связи с дальнейшим расширением интереса к исследованиям приложений для психического здоровья мы провели обновленный метаанализ, изучающий влияние приложений для психического здоровья на симптомы депрессии и тревоги. В дополнение к типичному объединению средних различий между вмешательством и контрольными условиями мы также исследовали групповые различия в вариабельности результатов, чтобы оценить потенциальную обобщаемость эффектов этих приложений. Как утверждалось ранее^{24,25}, если вмешательство оказывает изменчивый эффект на участников, подобное может наблюдаться за счет большей вариабельности пост-тестового среднего значения для группы вмешательства по сравнению с контрольной группой. Наконец, в свете очевидной неоднородности величины эффекта из предыдущих обзоров^{13,21}, мы попытались определить модераторы (в частности, основные характеристики приложения, исследуемую популяцию и дизайн исследования), которые могут объяснять большую или меньшую величину эффекта, чем совокупное среднее значение.

Кроме того, целью этого метаанализа было выйти за рамки изучения отдельных модераторов, а также – впервые – оценить потенциальные комбинации и взаимодействия между предварительно выбранными переменными модератора²⁶. Это поможет пролить свет на контексты, в которых определенные составляющие вмешательства могут быть наиболее эффективными, а также дополнительно охарактеризовать подгруппы людей, у которых приложения для психического здоровья вызвали наилучший ответ.

МЕТОДЫ

Идентификация и отбор испытаний

Этот обзор был проведен в соответствии с руководством «Предпочтительные элементы отчетов для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA)²⁷, и придерживался предварительно зарегистрированного протокола (CRD42023437664). Мы провели поиск (последнее обновление в июне 2023 года) в базах данных Medline, PsycINFO, Web of Science и ProQuest Database for Dissertations, объединяющих ключевые термины, относящиеся к смартфонам, РКИ и тревоге или депрессии (см. дополнительную информацию для получения полной стратегии поиска). Мы также провели ручной поиск с помощью соответствующих обзоров^{13,14,21} и библиографических списков включенных исследований для выявления любых потенциально приемлемых исследований, не охваченных первичным поиском.

Мы включили РКИ, в которых исследовалось влияние автономного приложения для психического здоровья на базе смартфона в сравнении с контрольными условиями (например, список ожидания, плацебо, информационные ресурсы) или активное сравнение (например, очное лечение) для симптомов депрессии или тревоги.

Исследования, в которых проводили одну психообразовательную или информационную сессию, предшествующую установке программы с приложением, имели право на включение. Были исключены смешанные веб-программы и программы на основе приложений, а также приложения, не ориентированные – полностью или частично – на психическое здоровье (например, приложения для похудения или диеты). Были исключены вмешательства, основанные только на текстовых сообщениях. Дополнительные методы лечения также были исключены, например, когда приложения были частью более широкой программы очной психотерапии. Однако были включены пробные группы, состоящие из приложения для психического здоровья и обычного лечения, при условии, что компонент обычного лечения не состоял из структурированной программы психологического лечения (например, были разрешены исследования пациентов, продолжающих получать обычное лечение ввиду основного заболевания). Опубликованные и неопубликованные исследования имели право на включение. Если исследование не включало данные для расчета величины эффекта, с авторами связывались, и исследование исключалось, если они не предоставляли данные.

Оценка качества и извлечение данных

Мы использовали критерии из Инструментов риска систематических ошибок Кокрейновского содружества (Cochrane Collaboration Risk of Bias tool)²⁸ для оценки риска систематической ошибки. Эти критерии включают генерацию случайной последовательности, сокрытие распределения, ослепление участников или персонала, затемнение оценки результатов и полноту данных о результатах. Риск каждого домена был оценен как высокий, низкий или неясный. Риск для ошибки отбора оценивался как низкий, если при генерации последовательности распределения присутствовал случайный компонент. Риск для сокрытия распределения был оценен как низкий, когда был явно указан четкий метод, который не позволял предвидеть распределение групп до или во время регистрации. Риск для ослепления участников оценивался как низкий, когда исследование включало условие сравнения, которое не позволяло участникам узнать, были ли они отнесены к экспериментальной или контрольной группе (например, приложение-плацебо или вмешательство, предназначенное для терапевтического действия). Риск для ослепления результата оценивали как низкий, если были приняты надлежащие меры для сокрытия принадлежности участников к группе или если результаты были сообщены самостоятельно, что не предполагает прямого контакта с исследователем. Риск для полноты данных о

результатах оценивался как низкий, если авторы исследования включали в свой анализ всех рандомизированных участников (т.е. они придерживались принципа «назначено лечение»).

Мы также извлекли несколько характеристик, касающихся исследования (год, автор, размер выборки), участников (целевая группа, критерии отбора), вмешательства приложения (ориентация, основная цель, ключевые характеристики, предписание человеческого руководства), сравнения (тип контрольного состояния) и оценку результатов (использованный инструмент, оцененная продолжительность, первичный или вторичный). Два исследователя проводили извлечение данных, и любые разногласия разрешались путем консенсуса.

Метаанализ

Анализы были проведены с использованием Комплексного метаанализа версии 3.0²⁹ (Comprehensive Meta-Analysis Version 3.0) для оценки величины эффекта средних различий между группами и однофакторного анализа подгрупп, а также R для сравнения вариабельности между группами вмешательства и контрольной группой и для изучения взаимодействий между модераторами. Для каждого сравнения средних значений между вмешательством приложения и контрольным состоянием величина эффекта рассчитывалась путем деления разницы между средними значениями двух групп после тестирования на объединенное стандартное отклонение.

Мы указали значение g Хеджеса по сравнению с d Коэна, чтобы скорректировать небольшое отклонение выборки³⁰. Если средние значения и стандартные отклонения не сообщались, размеры эффекта рассчитывались с использованием оценок изменений или другой представленной статистики (значения t или p для групповых сравнений). Чтобы рассчитать совокупную величину эффекта, размер эффекта каждого исследования был взвешен по его обратной дисперсии. Если использовалось несколько показателей данной переменной результата, вычислялось среднее значение величины эффекта для каждого показателя в рамках исследования, прежде чем величины эффекта были объединены²⁹. Положительный g указывает на то, что состояние приложения достигло более высокого уровня редукации симптомов по сравнению с условием сравнения. Величина эффекта 0,8 была интерпретирована как большая, в то время как величина эффекта 0,5 – как умеренная, а величина эффекта 0,2 – как малая³¹. В протоколе мы указали, что проведем метаанализ показателей ремиссии, выздоровления и достоверных изменений. Однако, поскольку эти результаты были редкими (<10% подходящих исследований) и сообщались непоследовательно, мы не смогли проанализировать эти данные.

Был проведен метаанализ различий в вариабельности пост-тестирования для приложений и контрольных групп, поскольку он дает представление о том, являются ли эффекты вмешательства достаточно однородными. Если оценки вариабельности для группы приложения сопоставимы с оценками, полученными для контрольной группы, или меньше, чем они были получены для контрольной группы, предполагается, что вмешательство может иметь хороший потенциал для обобщения. Напротив, большая вариабельность для группы приложений предполагает, что эффекты могут быть ограничены подмножеством участников²⁴. Мы провели это сравнение оценок вариабельности, получив логарифмически преобразованную оценку отношения дисперсии группы приложений к дисперсии контрольной группы в результатах пост-тестирования²⁴. Альтернативные способы количественной оценки различий в вариабельности²⁴ были проверены на надежность наших первоначальных результатов. Значимость и направление различий в дисперсии между группами оставались неизменными независимо от используемой операционализации. Мы также провели несколько других анализов чувствительности для оценки надежности вышеуказанных основных результатов. Мы пересчитали со-

вокупные эффекты, ограничив анализ: а) более низким риском систематической ошибки в исследованиях (определяется как соответствие 4 или 5 критериям качества); б) более крупными выборочными исследованиями (определяется как 75 или более рандомизированных участников для каждого условия); в) исследованиями, предоставляющими приложение, которое было специально разработано для устранения симптомов депрессии или тревоги, или когда депрессия или тревога были объявлены в качестве основного исхода; d) наименьший и наибольший эффект в каждом исследовании, если использовалось несколько условий (для поддержания статистической независимости); и e) различная продолжительность посттестового периода (1–4 недели, 5–12 недель или 13 и более недель). Мы также объединили эффекты, исключив выбросы и используя подход неперекрывающихся доверительных интервалов (ДИ), в котором исследование определяется как выброс, когда 95% ДИ величины эффекта не перекрывается с 95% ДИ размера совокупного эффекта³². Систематическая ошибка небольших исследований также изучалась с помощью метода обрезки и заполнения³³.

Оценки величины эффекта между группами были дополнены оценками числа больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), чтобы выразить практическое влияние средневзвешенного значения эффектов вмешательства. ЧБНЛ указывает количество дополнительных участников в группе вмешательства, которым необходимо будет пройти лечение, чтобы наблюдать за одним участником, у которого определяется положительная динамика симптомов по сравнению с контрольной группой³⁴.

Мы также рассчитали средневзвешенный показатель выживания из условий приложений включенных испытаний. Он был определен как доля участников, использовавших приложение, которые не прошли посттестовую оценку, деленная на общее количество участников, рандомизированных в соответствии с этим условием. Частота событий, рассчитанная с помощью Комплексного метаанализа (Comprehensive Meta-Analysis), была преобразована в проценты для удобства чтения.

Поскольку ожидалась значительная гетерогенность исследований, для всех анализов использовались модели случайных эффектов²⁹. Неоднородность исследовали путем расчета статистики I^2 , которая количественно определяет гетерогенность, выявленную статистикой Q , и сообщает, какая общая дисперсия (0–100%) связана с дисперсией между исследованиями³⁵. Мы провели серию однофакторных анализов подгрупп, изучая эффекты вмешательства в соответствии с основными характеристиками участников, функциями приложения и исследований (см. также дополнительную информацию). Анализ подгрупп проводился по модели смешанного воздействия²⁹.

Наконец, признавая, что детерминанты величины эффекта могут взаимодействовать сложным образом, что не может быть адекватно отражено с помощью методов однофакторного анализа подгрупп, мы оценили интерактивное влияние модераторов на оценки эффекта с помощью meta-CART²⁶. При этом используется список потенциальных модераторов и предпринимается попытка разделить баллы по ключевой переменной результата (в данном случае – величины эффекта от каждого испытания) в соответствии с комбинациями этих модераторов, которые максимизируют различия между группами в результате, одновременно минимизируя внутригрупповую дисперсию. Этот процесс разделения продолжается до тех пор, пока набор величин эффекта не сможет быть значительно улучшен за счет дальнейшего разделения на подгруппы. Мы использовали 10-кратную перекрестную проверку и моделирование случайных эффектов, учитывая, что ожидается наличие в анализе нескольких источников изменчивости на величину эффекта. Прошлые исследования³⁶ показывают, что meta-CART хорошо справляется с обнаружением взаимодействия между потенциальными модераторами в случаях, когда в выборке имеется не менее 80 оценок – условие, соблюденное в настоящем обзоре.



Рисунок 1. Блок-схема PRISMA. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследования

На Рисунке 1 представлена блок-схема поиска литературы. В общей сложности 176 РКИ из 174 статей полностью соответствовали критериям включения (см. дополнительную информацию о характеристиках отдельных исследований). Более двух третей приемлемых исследований (67%) были проведены в период с 2020 по 2023 год. Во многих исследованиях (43%) использовалась неотобранная случайная выборка, в то время как в меньшее число исследований были включены люди с депрессией или генерализованной тревогой, которые либо соответствовали диагностическим критериям (6%), либо набрали баллы выше порогового значения по валидированному показателю (26%). В меньшем количестве исследований принимали участие люди с посттравматическим стрессом, социальной тревожностью, обсессивно-компульсивными или паническими симптомами (10%). Почти половина представленных приложений (48%) была основана на принципах когнитивно-поведенческой терапии (КПТ); меньшее количество приложений было основано на «осознанности» (mindfulness) (21%) или когнитивном тренинге (10%). Треть приложений (34%) имели функции мониторинга настроения, в то время как только 5% включали технологию чат-ботов. В 14% представленных приложений предлагалось руководство со стороны человека.

В большинстве испытаний был предоставлен неактивный контроль (60%), состоящий из списка ожидания, только оценки или информационных ресурсов. В меньшем количестве исследований (23%) использовался плацебо-контроль (например, нетерапевтическое приложение, мгновенные экологичные оценки), в котором предпринималась попытка контролировать время, внимание или ожидания участников. В 11% исследований была оказана обычная медицинская помощь. Только в десяти исследованиях использовалось активное психологическое сравнение, такое как очные лечебные сессии или веб-программа. В большинстве исследований использовалось краткосрочное наблюдение в течение 1–4 (56%) или 5–12 (40%) недель.

Риск системной ошибки также варьировался. Во всех испытаниях использовался показатель депрессии или тревоги по самоотчету; 70% соответствовали критериям для

адекватной генерации последовательности; 25% соответствовали критериям для адекватного сокрытия распределения; 26% соответствовали критериям достаточного ослепления участников для условий исследования, и 62% сообщили об использовании анализа намерения лечить. Немногие исследования (6%) соответствовали всем пяти критериям, 21% соответствовали четырем критериям, 32% соответствовали трем критериям, 31% соответствовали двум критериям и 8% соответствовали только одному критерию.

Влияние на симптомы депрессии

Приложения в сравнении с контрольными условиями

Суммарная величина эффекта для 181 сравнения приложений ($N=16,569$) и контрольных условий ($N=17,007$) на симптомы депрессии составила $g=0,28$ (95% ДИ: 0,23–0,33, $p<0,001$; $I^2=72\%$, 95% ДИ: 67–75), что соответствует ЧБНЛ 11,5 (см. Таблицу 1). Объединенная оценка отношения дисперсии (RoV) составила -0,14 (95% ДИ: от -0,24 до -0,05), что указывает на меньшую дисперсию посттестовых результатов для группы вмешательства по сравнению с контрольной группой. Однако гетерогенность была высокой для различий в дисперсии ($I^2=78\%$), что указывает на изменчивые эффекты вмешательств приложений.

Анализ чувствительности подтвердил основные выводы (см. Таблицу 1). Совокупная величина эффекта была аналогичной при ограничении анализа меньшим риском систематической ошибки и исследованиями с более крупной выборкой; при поправке на погрешность небольшого исследования в соответствии с процедурой обрезки и заполнения; при ограничении исследованиями, в которых депрессия была основной целью или результатом вмешательства; и при разной продолжительности наблюдения. При исключении выбросов совокупная величина эффекта также была аналогичной, и неоднородность существенно уменьшилась. В ходе анализа чувствительности гетерогенность была высокой для различий в дисперсии, что также указывает на изменчивые эффекты вмешательств приложений (см. дополнительную информацию).

Таблица 1. Метаанализ влияния приложений на симптомы депрессии и генерализованной тревоги

Анализ	Симптомы депрессии		Симптомы генерализованной тревоги							
	n	g (95% ДИ)	p	I ²	ЧБНЛ	n	g (95% ДИ)	p	I ²	ЧБНЛ
Приложения против контрольных условий	181	0.28 (0.23–0.33)	<0.001	72%	11.5	150	0.26 (0.21–0.31)	<0.001	64%	12.4
Только исследования с низким риском системной ошибки	48	0.32 (0.23–0.40)	<0.001	80%	9.9	35	0.25 (0.18–0.33)	<0.001	49%	12.9
Исследования с небольшими выборками удалены	60	0.22 (0.15–0.28)	<0.001	79%	14.9	47	0.22 (0.16–0.28)	<0.001	67%	14.9
Основная цель или результат вмешательства	60	0.38 (0.28–0.48)	<0.001	84%	8.1	45	0.20 (0.13–0.28)	<0.001	53%	16.5
Выбросы удалены	147	0.25 (0.21–0.28)	<0.001	24%	12.9	131	0.23 (0.20–0.27)	<0.001	16%	14.2
Один эффект на исследование (наименьший)	145	0.27 (0.22–0.32)	<0.001	73%	11.9	121	0.25 (0.20–0.31)	<0.001	69%	12.9
Один эффект на исследование (наибольший)	146	0.31 (0.25–0.35)	<0.001	75%	10.2	121	0.29 (0.24–0.35)	<0.001	68%	11.0
Процедура обрезки и заполнения	177	0.29 (0.24–0.33)	–	75%	11.0	148	0.26 (0.21–0.31)	–	64%	12.4
Продолжительность наблюдения										
1–4 недели	102	0.23 (0.17–0.29)	<0.001	65%	14.2	95	0.21 (0.16–0.26)	<0.001	53%	15.6
5–12 недель	76	0.35 (0.27–0.43)	<0.001	70%	8.9	54	0.34 (0.24–0.44)	<0.001	74%	9.2
≥13 недель	3	0.29 (-0.17 до 0.76)	0.214	87%	11.0	1	0.29 (-0.13 до 0.73)	0.180	0%	11.0
Приложения против активного вмешательства	8	-0.08 (-0.25 до 0.08)	0.340	0%	–	6	0.11 (-0.24 до 0.47)	0.537	64%	31.0
Только очный компаратор	5	-0.12 (-0.35 до 0.09)	0.257	0%	–	5	0.16 (-0.25 до 0.59)	0.441	65%	20.9
Только веб-компаратор	3	-0.01 (-0.31 до 0.29)	0.962	16%	–	1	-0.11 (-0.52 до 0.29)	0.575	0%	–

n – число сравнений, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить.

В Таблице 2 представлены результаты однофакторного анализа подгрупп. Величина эффекта при депрессии была значительно больше, когда в исследованиях использовалась неактивная контрольная группа (по сравнению с плацебо или обычным лечением), изучалась предварительно отобранная выборка (по сравнению с неотобранной выборкой), применялось приложение для КПТ (по сравнению с приложением, не использующим КПТ) и предоставлялось приложение, содержащее технологию чат-бота (относительно отсутствия технологии чат-ботов).

Мы повторно рассчитали однофакторный анализ подгрупп только среди исследований, в которых депрессия была основной целью вмешательства или исходом (см. Таблицу 3). В ходе этих предварительных анализов были выявлены те же эффекты для подгрупп, за одним исключением: испытания, в которых использовалось приложение для «осознанности» (mindfulness), дали значительно меньший эффект, чем те, в которых приложение для «осознанности» (mindfulness) не использовалось.

Анализ meta-CART выявил пять ключевых особенностей исследования (предварительно отобранная выборка, размер выборки, контрольная группа, психиатрический диагноз и предоставление приложения для когнитивного тренинга), которые характеризовали подгруппы с более высокими или более низкими оценками эффекта для средних различий, чем для выборки в целом. Выборка оценок величины эффекта для депрессии сначала была разделена в зависимости от того, была ли выборка предварительно отобрана. Оценки эффекта от выборок, которые не были предварительно отобраны (g=0,22, 95% ДИ: 0,18–0,27, N=136), не могли быть разделены на дополнительные подгруппы. Величины эффектов для исследований с участием предварительно отобранных выборок были дополнительно разделены на подгруппы, отражающие: а) исследования с более крупной выборкой (≥75 для каждого состояния) плюс контрольные группы плацебо (g=0,06, 95% ДИ: от -0,14 до 0,25, N=6); б)

исследования с более крупной выборкой плюс неактивные контрольные группы (g=0,54, 95% ДИ: 0,35–0,74, N=6); в) выборочные исследования меньшего размера плюс выборки с психиатрическим диагнозом (g=0,14, 95% ДИ: от -0,19 до 0,47, N=4); д) выборочные испытания меньшего размера плюс выборки без психиатрического диагноза плюс приложения, которые не были ориентированы на когнитивное обучение (g=0,59, 95% ДИ: от -0,46 до 0,72, N=26); е) выборочные испытания меньшего размера плюс выборки без психиатрического диагноза плюс приложение для когнитивного обучения (g=1,16, 95% ДИ: 0,73–1,60, N=3) (см. также дополнительную информацию).

Приложения в сравнении с активным вмешательством

Совокупная величина эффекта для восьми сравнений между приложениями и активными вмешательствами составила g = -0,08 (95% ДИ: от -0,25 до 0,08, p=0,340). Величина эффекта составила g = -0,12 (95% ДИ: от -0,35 до 0,09, p=0,257) при ограничении анализа сравнениями с очными лечением и g=-0,01 (95% ДИ: от -0,31 до 0,29, p=0,962) при ограничении анализа сравнениями с вмешательством при помощи веб-сайтов, хотя количество исследований в этих анализах было невелико (см. Таблицу 1).

Влияние на симптомы генерализованной тревожности

Приложения в сравнении с контрольными условиями

Совокупная величина эффекта для 150 сравнений между приложениями (N=10,972) и контрольными условиями (N=11,422) на симптомы генерализованной тревожности составила g=0,26 (95% ДИ: 0,21–0,31, p<0,001; I²=64%, 95% ДИ: 57–69), что соответствует значению ЧБНЛ, равному 12,4 (см. Таблицу 1). Суммарная оценка RoV состави-

Таблица 2. Анализ подгрупп по всем доступным исследованиям

Анализ	Симптомы депрессии					Симптомы генерализованной тревоги				
	n	g (95% ДИ)	I ²	ЧБЛ	p	n	g (95% ДИ)	I ²	ЧБЛ	p
Контрольная группа					0.003					0.216
Неактивные	112	0.33 (0.27–0.39)	68%	9.5		96	0.28 (0.23–0.33)	48%	11.4	
Плацебо	49	0.19 (0.11–0.27)	70%	17.4		38	0.19 (0.11–0.28)	55%	17.4	
Обычное лечение	20	0.18 (0.07–0.27)	49%	18.4		16	0.32 (0.09–0.54)	88%	9.2	
Выборка					<0.001					0.080
Предварительно отобранная	45	0.52 (0.38–0.65)	88%	5.2		32	0.35 (0.23–0.46)	62%	8.9	
Неотобранная	136	0.21 (0.17–0.26)	56%	15.6		118	0.24 (0.18–0.29)	64%	13.5	
Психиатрический диагноз					0.669					0.068
Да	14	0.23 (0.05–0.40)	60%	14.2		10	0.41 (0.24–0.58)	35%	7.5	
Нет	167	0.28 (0.23–0.33)	73%	11.4		140	0.25 (0.20–0.30)	65%	12.9	
Приложение КПТ					0.003					0.147
Да	86	0.35 (0.28–0.42)	79%	8.9		59	0.30 (0.24–0.36)	46%	10.6	
Нет	95	0.21 (0.15–0.27)	59%	15.6		91	0.23 (0.16–0.30)	69%	14.2	
Приложение «осознанности» (mindfulness)					0.549					0.258
Да	43	0.26 (0.19–0.33)	45%	12.4		45	0.23 (0.15–0.30)	46%	14.2	
Нет	138	0.29 (0.23–0.34)	75%	11.0		105	0.28 (0.22–0.35)	68%	11.4	
Приложение для когнитивного тренинга					0.238					0.370
Да	21	0.18 (0.02–0.35)	66%	18.4		18	0.20 (0.07–0.33)	39%	16.5	
Нет	160	0.29 (0.24–0.34)	73%	11.0		132	0.26 (0.21–0.31)	65%	12.4	
Функция мониторинга настроения					0.257					0.369
Да	65	0.24 (0.19–0.30)	44%	13.5		51	0.23 (0.17–0.29)	33%	14.2	
Нет/Не сообщалось	116	0.29 (0.23–0.36)	78%	11.0		99	0.27 (0.20–0.34)	71%	11.9	
Функция чат-бота					0.009					0.258
Да	12	0.53 (0.33–0.74)	61%	5.6		10	0.18 (0.06–0.31)	0%	18.4	
Нет/Не сообщалось	169	0.26 (0.21–0.31)	72%	12.4		140	0.26 (0.21–0.32)	66%	12.4	
Предложено руководство человеком					0.936					0.477
Да	27	0.29 (0.13–0.46)	65%	11.0		18	0.37 (0.03–0.71)	88%	8.4	
Нет/Не сообщалось	154	0.28 (0.23–0.32)	73%	11.4		132	0.24 (0.20–0.29)	52%	13.5	

n – число сравнений, ЧБЛН – число больных, которых необходимо лечить, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия.

ла -0,21 (95% ДИ: от -0,31 до -0,12), что указывает на меньшую дисперсию посттестовых результатов в группе приложений по сравнению с контрольной группой. Однако гетерогенность была высокой для различий в дисперсии ($I^2=75\%$), что свидетельствует об изменчивой эффективности вмешательств приложений. Эффекты были аналогичными при проведении обширного анализа чувствительности, представленного в Таблице 1.

В однофакторном анализе подгрупп всех доступных исследований, в которых сообщалось о генерализованной тревожности в качестве исхода, не было обнаружено значимых модерирующих факторов (см. Таблицу 2). Однако при ограничении этих анализов исследованиями, где основной целью была генерализованная тревожность, выявилось несколько однофакторных модерирующих эффектов: исследования, в которых использовался неактивный контроль (по сравнению с плацебо или обычным лечением), предварительно отобранные участники по симптомам генерализованной тревожности (по сравнению с неотобранной выборкой), применялось приложение КПТ (по сравнению с приложениями, не связанными с КПТ), а также внедрение приложения с функциями мониторинга настроения привело к значительно большему влиянию на симптомы генерализованной тревожности.

Напротив, исследования, в которых использовалось приложение для тренировки «осознанности» (mindfulness) или когнитивного тренинга, показали значительно меньший эффект на общие симптомы тревоги (см. Таблицу 3).

Анализ meta-CART выявил три ключевых фактора (предварительный отбор, была ли генерализованная тревожность основной целью/исходом, и приложения с функциями мониторинга настроения), которые характеризовали подгруппы с более высокими или более низкими оценками эффекта средних различий, чем для выборки в целом. Выборка оценок величины эффекта сначала была разделена в зависимости от того, была ли выборка предварительно отобрана. Для выборок, которые были предварительно отобраны, оценки эффекта были дополнительно разделены в зависимости от того, включало ли приложение функцию мониторинга настроения ($g=0,54$, 95% ДИ: 0,36–0,27, $N=12$) или нет ($g=0,26$, 95% ДИ: 0,13–0,39, $N=20$).

Для выборок, которые не были предварительно отобраны, оценки эффекта были разделены в зависимости от того, была ли тревога основной целью/результатом ($g=0,08$, 95% ДИ: от -0,05 до 0,19, $N=21$) или нет ($g=0,28$, 95% ДИ: 0,22–0,34, $N=97$) (см. также дополнительную информацию).

Таблица 3. Post-hoc анализ подгрупп по исследованиям, в которых депрессия или генерализованная тревожность были основной целью или исходом вмешательства

Анализ	Симптомы депрессии					Симптомы генерализованной тревоги				
	n	g (95% ДИ)	I ²	ЧБНЛ	p	n	g (95% ДИ)	I ²	ЧБНЛ	p
Контрольная группа					0.005					0.050
Неактивные	29	0.56 (0.37–0.74)	82%	5.2		25	0.30 (0.18–0.41)	47%	10.6	
Плацебо	21	0.30 (0.16–0.44)	82%	10.6		15	0.12 (0.02–0.21)	32%	28.3	
Обычное лечение	10	0.16 (0.01–0.31)	67%	20.9		5	0.11 (-0.10 до 0.33)	72%	31.0	
Выборка					<0.001					<0.001
Предварительно отобранная	40	0.55 (0.40–0.70)	88%	5.4		24	0.34 (0.22–0.47)	61%	9.2	
Неотобранная	20	0.12 (0.04–0.21)	35%	28.3		21	0.09 (0.03–0.15)	0%	38.2	
Психиатрический диагноз					0.364					0.071
Да	4	0.18 (-0.26 до 0.63)	67%	18.4		7	0.40 (0.16–0.64)	46%	7.7	
Нет	56	0.40 (0.29–0.50)	85%	7.7		38	0.17 (0.09–0.24)	46%	19.6	
Приложение КПТ					0.041					0.029
Да	40	0.46 (0.32–0.58)	87%	6.6		22	0.28 (0.18–0.38)	41%	11.4	
Нет	20	0.24 (0.09–0.40)	78%	13.5		23	0.12 (0.01–0.23)	52%	28.3	
Приложение «осознанности» (mindfulness)					0.024					0.036
Да	9	0.21 (0.07–0.35)	31%	15.6		9	0.07 (-0.06 до 0.21)	24%	49.5	
Нет	51	0.42 (0.31–0.53)	85%	7.3		36	0.24 (0.15–0.33)	56%	13.5	
Приложение для когнитивного тренинга					0.218					0.016
Да	4	0.85 (0.07–1.63)	83%	3.3		7	0.03 (-0.10 до 0.17)	52%	117.5	
Нет	56	0.35 (0.26–0.45)	83%	8.9		38	0.23 (0.15–0.31)	19%	14.2	
Функция мониторинга настроения					0.327					0.033
Да	26	0.33 (0.21–0.45)	65%	9.5		25	0.28 (0.18–0.37)	44%	11.4	
Нет/Не сообщалось	34	0.42 (0.27–0.57)	88%	7.3		20	0.12 (0.01–0.22)	52%	28.3	
Функция чат-бота					0.005					0.493
Да	5	0.80 (0.50–1.10)	47%	3.5		5	0.21 (0.13–0.29)	0%	15.6	
Нет/Не сообщалось	55	0.34 (0.25–0.44)	84%	9.2		40	0.14 (-0.04 до 0.33)	56%	24.1	
Предложено руководство человеком					0.503					0.358
Да	8	0.52 (0.11–0.92)	80%	5.7		3	0.45 (-0.10 до 1.01)	84%	6.7	
Нет/Не сообщалось	52	0.37 (0.27–0.47)	85%	8.4		42	0.19 (0.11–0.26)	47%	17.4	

n – число сравнений, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия.

Приложения в сравнении с активным вмешательством

Совокупная величина эффекта для шести сравнений между приложениями и активными вмешательствами составила $g=0,11$ (95% ДИ: от $-0,24$ до $0,47$, $p=0,537$). Величина эффекта составила $g=0,16$ (95% ДИ: от $-0,25$ до $0,59$, $p=0,441$) при ограничении анализа сравнениями с очным лечением и $g=-0,11$ (95% ДИ: от $-0,52$ до $0,29$, $p=0,575$) при ограничении анализа одним сравнением с веб-вмешательством (см. Таблицу 1).

Влияние на специфические симптомы тревоги

Влияние приложений по сравнению с контрольными условиями на характерные симптомы тревоги представлено в Таблице 4. Анализ подгрупп и сравнение приложений с активными вмешательствами по этим результатам не проводились из-за ограниченного числа доступных исследований.

Совокупная величина эффекта для 17 сравнений между приложениями ($N=1,371$) и контрольными условиями

($N=1,385$) при симптомах посттравматического стресса составила $g=0,12$ (95% ДИ: $0,03-0,21$, $p=0,007$), что соответствует ЧБНЛ 28,3. Гетерогенность была низкой ($I^2=24%$). Значимые небольшие эффекты наблюдались во всех анализах чувствительности, кроме случаев, когда были исключены исследования с меньшими выборками.

Совокупная величина эффекта для десяти сравнений между приложениями ($N=576$) и контрольными условиями ($N=447$) на симптомы социальной тревожности составила $g=0,52$ (95% ДИ: $0,22-0,82$, $p=0,001$), что соответствует ЧБНЛ 5,7. Гетерогенность была высокой ($I^2=75%$). Эффекты оставались стабильными и сходными по величине, когда анализ ограничивался испытаниями, в которых предварительно отбирались участники по симптомам социальной тревожности, применялось приложение КПТ и где социальная тревожность была основной целью или исходом. Незначительные эффекты наблюдались при ограничении анализа испытаниями с более низким риском системной ошибки и большей выборкой. Однако только одно исследование было оценено как имеющее низкий риск и более крупную выборку³⁷.

Таблица 4. Метаанализ влияния приложений на специфичные симптомы тревожности

Исходы	Анализ	n	g (95% ДИ)	p	I ²	ЧБНЛ
Симптомы посттравматического стресса	Приложения в сравнении с контрольными условиями	17	0.12 (0.03–0.21)	0.007	24%	28.3
	Только исследования с низким риском системной ошибки	3	0.34 (0.11–0.57)	0.004	22%	9.2
	Исследования с небольшими выборками удалены	5	0.11 (-0.04 до 0.25)	0.150	59%	31.0
	Один эффект на исследование (наименьший)	15	0.13 (0.03–0.23)	0.008	29%	26.0
	Один эффект на исследование (наибольший)	15	0.14 (0.04–0.24)	0.005	30%	24.1
	Процедура обрезки и заполнения	14	0.13 (0.02–0.24)	–	–	26.0
	Посттравматический стресс, основная цель/результат	12	0.12 (0.01–0.24)	0.039	44%	28.3
	Предварительный отбор по симптомам посттравматического стресса	10	0.14 (0.04–0.25)	0.006	29%	24.1
Симптомы социальной тревожности	Только приложения КПТ	12	0.15 (0.02–0.29)	0.019	35%	22.4
	Приложения в сравнении с контрольными условиями	10	0.52 (0.22–0.82)	0.001	75%	5.7
	Только исследования с низким риском системной ошибки	1	0.10 (-0.16 до 0.37)	0.446	0%	34.3
	Исследования с небольшими выборками удалены	1	0.10 (-0.16 до 0.37)	0.446	0%	34.3
	Один эффект на исследование (наименьший)	9	0.53 (0.19–0.86)	0.002	77%	5.6
	Один эффект на исследование (наибольший)	9	0.61 (0.28–0.93)	<0.001	71%	4.8
	Процедура обрезки и заполнения	6	0.24 (-0.06 до 0.55)	–	–	13.5
	Посттравматический стресс, основная цель/результат	6	0.74 (0.24–1.24)	0.003	83%	3.9
Обсессивно-компульсивные симптомы	Предварительный отбор по симптомам посттравматического стресса	5	0.75 (0.16–1.32)	0.011	86%	3.8
	Только приложения КПТ	4	0.73 (0.01–1.45)	0.044	82%	3.9
Симптомы паники	Приложения в сравнении с контрольными условиями	5	0.51 (0.18–0.84)	0.002	42%	5.8
Симптомы акробобии	Приложения в сравнении с контрольными условиями	2	-0.12 (-0.50 до 0.25)	0.515	0%	–
Симптомы акробобии	Приложения в сравнении с контрольными условиями	2	0.90 (0.38–1.42)	0.001	0%	3.0

n – число сравнений, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия.

Значительная совокупная величина эффекта наблюдалась для пяти сравнений между приложениями и контрольными условиями по обсессивно-компульсивным симптомам ($g=0,51$, 95% ДИ: 0,18–0,84, $p=0,002$; ЧБНЛ=5,8) и для двух сравнений по симптомам акробобии ($g=0,90$, 95% ДИ: 0,38–1,42, $p=0,001$; ЧБНЛ=3,0). При двух сравнениях между приложениями и контрольными условиями наблюдался незначительный отрицательный эффект на симптомы паники ($g = -0,12$, 95% ДИ: от -0,50 до 0,25, $p=0,515$) (см. Таблицу 4).

Частота выбывания

Из 182 состояний, по которым имелись доступные данные, взвешенный показатель отсева составил, по оценкам, 23,6% (95% ДИ: 21,3–26,1, $I^2=93%$). При исключении исследований с небольшими выборками частота отсева составила 29,9% (95% ДИ: 26,0–34,0, $I^2=96%$) из 67 случаев. При ограничении анализа исследованиями с низким риском системной ошибки частота отсева составила 26,6% (95% ДИ: 22,7–31,0, $I^2=94%$) из 50 состояний. Для выборок участников с депрессией частота отсева составила 28,7% (95% ДИ: 23,6–34,3, $I^2=93%$) при 42 состояниях. Для выборок участников с тревогой частота отсева составила 25,4% (95% ДИ: 20,6–31,0, $I^2=92%$) из 39 состояний. Для приложений КПТ показатель отсева составил 23,3% (95% ДИ: 19,8–27,2, $I^2=94%$) из 89 условий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к приложениям для психического здоровья как к масштабируемому инструменту лечения симптомов депрессии и тревоги продолжает расти. Со времени последнего всестороннего метаанализа, опубликованного в 2019 году¹³, было проведено более 100 РКИ. Чтобы убедиться, что клиницисты, регулирующие органы здравоохранения и общественность имеют доступ к самой последней информации о доказательной базе этих приложений, мы провели обновленный метаанализ 176 научных исследований. Определенное внимание было уделено выявлению особенностей, которые могут объяснять очевидную и значительную неоднородность эффективности от исследования к исследованию. Это первый метаанализ приложений для психического здоровья, в котором проводится тщательный анализ того, как могут взаимодействовать комбинации предполагаемых факторов, с целью по-новому взглянуть на обстоятельства и подгруппы людей, для которых определенные функции приложения могут иметь наибольший эффект.

В общей сложности, результаты показали, что приложения для психического здоровья оказывают в целом небольшое, но значительное влияние на симптомы депрессии ($N=33,576$, $g=0,28$) и генерализованной тревожности ($N=22,394$, $g=0,26$), что соответствует ЧБНЛ 11,5 и 12,4 соответственно. Гетерогенность была высокой в основных тестах, но существенно снижалась при удалении выбросов.

При проведении обширного анализа чувствительности эффекты были устойчивыми и сходными по величине при разной продолжительности наблюдения, а также после удаления исследований с небольшими выборками и более высоким риском системных ошибок. Более выраженные эффекты были обнаружены для депрессии, когда она была основной целью приложения ($g=0,38$), в то время как для генерализованной тревоги подобного не наблюдалось ($g=0,20$). Отсев был очевидным, и каждый четвертый участник преждевременно выбыл из выделенной для него программы приложений. Ограниченные незначительные эффекты в отношении депрессии и генерализованной тревожности наблюдались при оценке приложений в сравнении с веб и очными вмешательствами, хотя количество исследований было небольшим, а доверительные интервалы широкими.

При пост-тестировании в приложении наблюдалась меньшая вариабельность результатов по сравнению с контрольными условиями ($RoV=-0,14$ для депрессивных симптомов и $RoV=-0,21$ для симптомов генерализованной тревоги). Однако гетерогенность была высокой для различий в дисперсии ($I^2=78\%$ для депрессивных симптомов и $I^2=75\%$ для симптомов генерализованной тревожности), что свидетельствует об изменчивой эффективности вмешательств приложений.

Растущее количество литературы теперь позволяет нам оценить влияние приложений для психического здоровья на специфические симптомы тревоги и подчеркивает потенциал более специализированных подходов. Наши предыдущие метааналитические оценки влияния приложений на симптомы социальной тревожности, паники и посттравматического стресса были основаны только на трех – шести сравнениях, выявивших ограниченные доказательства эффективности¹³. В настоящее время литературные данные обновляются, и число исследований, нацеленных на определенные симптомы, увеличилось более чем втрое (например, посттравматический стресс), в то же время появились новые исследования, позволяющие рассчитать предварительные совокупные эффекты и для других симптомов (например, обсессивно-компульсивные симптомы, акрофобия). Мы обнаружили доказательства умеренного влияния приложений на симптомы социальной тревожности ($N=10$, $g=0,52$) и обсессивно-компульсивные симптомы ($N=5$, $g=0,51$), небольшого влияния на симптомы посттравматического стресса ($N=17$, $g=0,12$), большого влияния на симптомы акрофобии ($N=2$, $g=0,90$) и незначительного негативного влияния на симптомы паники ($N=2$, $g=-0,12$). Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, поскольку большинство исследований, способствовавших проведению этих анализов, имели значительный риск системной ошибки и были основаны на небольших размерах выборки.

Наши результаты также показывают, каким образом достижения в методологии проведения исследований помогут лучше оценить эффективность существующих приложений и разработать новые. На однофакторном уровне тип контрольного состояния выступал в качестве модератора, при этом неактивные контрольные группы оказывали более выраженное влияние на депрессию и генерализованную тревожность (определены в качестве основной цели), чем контрольные группы плацебо или обычное лечение. Это легко воспроизводимое открытие, наблюдаемое при всех способах психологического лечения³⁸⁻⁴¹, оно служит подтверждением того, что некоторые преимущества приложений объясняются эффектом «цифрового плацебо»⁴². Теперь, когда этот эффект плацебо хорошо известен, возникает настоятельная необходимость обеспечить понимание его реальных последствий как врачами, которые оценивают эффективность или «назначают» определенные приложения, так и регулируемыми органами, которые сертифицируют их утверждения. Кроме того, эффекты были более выраженными среди предварительно отобранных выборов участников с симптомами депрессии и генерализованной тревожности порогового уровня (идентифицированных в качестве основной цели). Этот вывод согласуется с предыдущими метааналитическими данными о том, что более тяжелое исходное состояние связано с лучшими результа-

тами цифровых вмешательств^{43,44}, предполагая, что люди с умеренной или тяжелой депрессией или тревогой на исходном уровне получают больше пользы от помощи, дополненной этими приложениями⁴⁵.

Особенности приложения также были связаны с величиной эффекта на однофакторном уровне. Приложения, основанные на КПТ, давали больший эффект, чем другие приложения, например, основанные на «осознанности» (mindfulness). Этот вывод не удивителен, учитывая, что доказательная база для всех форм КПТ при депрессии и тревоге значительно больше, чем для других подходов⁴⁶. Возможно, лучшее понимание «активных составляющих» КПТ при этих состояниях (в сравнении с другими подходами) способствовало разработке приложений, которые отдают предпочтение этим эффективным компонентам перед другими, менее эффективными или потенциально вредными.

Кроме того, мы обнаружили некоторые доказательства того, что эффект был сильнее, когда приложения, специально разработанные для борьбы с депрессией, включали технологию чат-ботов, а приложения, специально разработанные для борьбы с тревогой, включали функции мониторинга настроения. Вполне возможно, что эти инновационные технологические функции обеспечивают большую степень персонализации, являются более привлекательными, способствуют эмоциональному самосознанию и повышают ответственность пользователей за достижение прогресса^{47,48}, что потенциально приводит к большему преимуществу. Однако эти данные были получены в результате *post-hoc* анализа, и их следует рассматривать с осторожностью, поскольку количество исследований в этих подгруппах было относительно небольшим. Необходимы рандомизированные эксперименты, которые проверят дополнительные эффекты чат-бота и технологии мониторинга настроения, механизмы действия и факторы вовлеченности.

На многофакторном уровне комбинации предложенных модулирующих переменных помогли лучше идентифицировать подгруппы, в которых приложения были более или менее эффективны. Что касается депрессии, исследования с более высокими оценками эффективности, как правило, характеризовались предварительно отобранными выборками меньшего размера и без формального психиатрического диагноза. Приложения для когнитивного тренинга показали более высокую эффективность при депрессии в сочетании с этими особенностями исследования ($g=1,16$), но мы подчеркиваем необходимость осторожности при интерпретации этого эффекта, учитывая малочисленность исследований в этой группе ($N=3$). При генерализованной тревожности приложения с мониторингом настроения были особенно эффективны в исследованиях с предварительно отобранными выборками, в то время как положительные преимущества этого мониторинга не проявились для более универсальных выборок.

Существуют некоторые ограничения этого метаанализа, которые следует учитывать. Во-первых, анализ проводился только в период после вмешательства из-за неподсоединенности отчетов и продолжительности последующих оценок, а также различий в том, как решались проблемы отсева. Таким образом, остается открытым вопрос о том, распространяются ли преимущества приложений, наблюдаемые в краткосрочной перспективе, на более длительные периоды. Во-вторых, анализ можно проводить только по динамике симптомов, а не по другим клинически значимым исходам, таким как ремиссия, выздоровление или ухудшение состояния⁴⁹. Несмотря на достаточное количество исследований, включавших людей с депрессией или тревогой лишь малая часть исследователей сообщала об этих исходах, а если сообщала, то определялись они непоследовательно. В-третьих, гетерогенность была высокой во многих основных тестах. Анализ с выделением подгрупп не смог объяснить ее полностью, и многие подгруппы по-прежнему отличались высокой гетерогенностью.

Однако, возможно, сохранение некоторой неоднородности при агрегировании данных из исследований существенно разных приложений будет всегда неизбежным – независимо от того, насколько хорошо классифицированы отдельные компоненты и характеристики исследований.

В заключение мы представляем наиболее полный мета-анализ влияния приложений для психического здоровья на симптомы депрессии и тревоги, включающий 176 исследований. Мы пришли к выводу, что приложения в целом оказывают небольшое, но значительное влияние на симптомы депрессии и генерализованной тревожности. Более серьезные эффекты наблюдаются в исследованиях, в которых депрессия является основной целью или исходом вмешательства, это позволяет предположить, что приложения могут стать подходящим первым шагом в лечении для лиц, восприимчивых к этому подходу, или для тех, кто не может получить доступ к традиционным формам медицинской помощи. Определенные функции приложений, такие как мониторинг настроения и технология чат-ботов, были связаны с большей величиной эффекта, хотя это необходимо подтвердить в будущих экспериментальных исследованиях. Доказательства, подтверждающие эффективность приложений при специфических симптомах тревоги, являются неопределенными, в основном из-за испытаний со значительным риском системной ошибки и небольшим размером выборки. Поскольку чувствительность к приложениям для психического здоровья различна, сбор и объединение большого объема данных (включая пассивные данные и данные о самоотчетах) будут полезны в дальнейших исследованиях для создания прогностических моделей, способных точно отличать лиц, для которых приложения достаточно, от тех, кто нуждается в других формах лечения.

БЛАГОДАРНОСТИ

J. Linardon удерживает грант National Health and Medical Research Council Grant (APP1196948); J. Torous поддерживается фондом Argosy Foundation; J. Firth поддерживается UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (MR/T021780/1). Дополнительная информация об этом исследовании доступна на сайте: <https://osf.io/ufb2w/>.

Перевод: Занкишиева Карина Азгоровна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Камаева Дарья Андреевна, г. Томск

Список литературы

- 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.
- Liu Q, He H, Yang J et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* 2020;126:134-40.
- Cuijpers P, Donker T, Weissman MM et al. Interpersonal psychotherapy for mental health problems: a comprehensive meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:680-7.
- Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry* 2023;22:105-15.
- Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* 2020;49:1-21.
- 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.
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
- 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.
- Torous J, Myrick KJ, Rauseo-Ricupero N et al. Digital mental health and COVID-19: using technology today to accelerate the curve on access and quality tomorrow. *JMIR Mental Health* 2020;7:e18848.
- Andersson G. Internet-delivered psychological treatments. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:157-79.
- Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F et al. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2023;22:305-14.
- Poushter J. Smartphone ownership and internet usage continues to climb in emerging economies. *Pew Research Center* 2016;22:1-44.
- Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
- Goldberg SB, Lam SU, Simonsson O et al. Mobile phone-based interventions for mental health: a systematic meta-review of 14 meta-analyses of randomized controlled trials. *PLoS Digit Health* 2022;1:e0000002.
- Baumel A, Torous J, Edan S et al. There is a non-evidence-based app for that: a systematic review and mixed methods analysis of depression-and anxiety-related apps that incorporate unrecognized techniques. *J Affect Disord* 2020;273:410-21.
- Larsen ME, Huckvale K, Nicholas J et al. Using science to sell apps: evaluation of mental health app store quality claims. *NPJ Digit Med* 2019;2:18.
- Torous J, Myrick K, Aguilera A. The need for a new generation of digital mental health tools to support more accessible, effective and equitable care. *World Psychiatry* 2023;22:1-2.
- Linardon J, Fuller-Tyszkiewicz M. Attrition and adherence in smartphone-delivered interventions for mental health problems: a systematic and meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:1-13.
- Krebs P, Duncan DT. Health app use among US mobile phone owners: a national survey. *JMIR mHealth uHealth* 2015;3:e4924.
- Camacho E, Cohen A, Torous J. Assessment of mental health services available through smartphone apps. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2248784.
- Firth J, Torous J, Nicholas J et al. The efficacy of smartphone-based mental health interventions for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2017;16:287-98.
- Cuijpers P, Griffin JW, Furukawa TA. The lack of statistical power of subgroup analyses in meta-analyses: a cautionary note. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2021;30:e78.
- Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
- Mills HL, Higgins JPT, Morris RW et al. Detecting heterogeneity of intervention effects using analysis and meta-analysis of differences in variance between trial arms. *Epidemiology* 2021;32:846-54.
- Usui T, Macleod MR, McCann SK et al. Meta-analysis of variation suggests that embracing variability improves both replicability and generalizability in preclinical research. *PLoS Biology* 2021;19:e3001009.
- Li X, Dusseldorp E, Meulman JJ. Meta-CART: a tool to identify interactions between moderators in meta-analysis. *Br J Math Stat* 2017;70:118-36.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:264-9.
- Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley, 2011.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP et al. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley, 2009.
- Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155-9.
- Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA et al. *Doing meta-analysis with R: a hand-on guide*. New York: Chapman and Hall/CRC, 2021.
- Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56: 455-63.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
- Higgins J, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.

36. Li X, Dusseldorp E, Meulman JJ. A flexible approach to identify interaction effects between moderators in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019;10:134-52.
37. Bruehlman-Senecal E, Hook CJ, Pfeifer JH et al. Smartphone app to address loneliness among college students: pilot randomized controlled trial. *JMIR Ment Health* 2020;7:e21496.
38. Linardon J. Can acceptance, mindfulness, and self-compassion be learnt by smartphone apps? A systematic and meta-analytic review of randomized controlled trials. *Behav Ther* 2020;51:646-58.
39. Michopoulos I, Furukawa TA, Noma H et al. Different control conditions can produce different effect estimates in psychotherapy trials for depression. *J Clin Epidemiol* 2021;132:59-70.
40. Christ C, Schouten MJ, Blankers M et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2020; 22: e17831.
41. Linardon J, Shatte A, Messer M et al. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:994-1007.
42. Torous J, Firth J. The digital placebo effect: mobile mental health meets clinical psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2016;3:100-2.
43. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2013;346:f540.
44. Scholten W, Seldenrijk A, Hoogendoorn A et al. Baseline severity as a moderator of the waiting list-controlled association of cognitive behavioral therapy with symptom change in social anxiety disorder: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2023;80:822-31.
45. van Straten A, Hill J, Richards D et al. Stepped care treatment delivery for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:231-46.
46. David D, Cristea I, Hofmann SG. Why cognitive behavioral therapy is the current gold standard of psychotherapy. *Front Psychiatry* 2018;9:4.
47. Torous J, Lipschitz J, Ng M et al. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;263:413-9.
48. He Y, Yang L, Qian C et al. Conversational agent interventions for mental health problems: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res* 2023;25:e43862.
49. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M et al. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021;144:288-99.

DOI:10.1002/wps.21183

Нарушения сна и циркадных ритмов: возможные пути развития основных психических расстройств

I.B. Hickie, J.J. Crouse. Sleep and circadian rhythm disturbances: plausible pathways to major mental disorders? *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 150-151. DOI:10.1002/wps.21154

Недавно Wellcome Trust (независимый международный благотворительный фонд) в рамках одного из своих приоритетных направлений, посвященных психическому здоровью, выступил с заявлением о том, что нарушения сна и циркадных ритмов (НСЦР) являются вероятным связующим звеном между биологическими, феноменологическими аспектами, а также аспектами течения и терапии основных аффективных, тревожных и психотических расстройств¹. Этот акцент хорошо согласуется с актуальной сейчас тенденцией к разработке более эффективных и масштабируемых форм целевой профилактики, раннего вмешательства и вторичной профилактики (как в отношении прогрессирования первичных заболеваний, так и физического неблагополучия).

Внимание к НСЦР также согласуется с более широкими исследованиями того, почему некоторые специфические периоды жизни (например, подростковый возраст, послеродовой период, менопауза, поздний возраст), сопровождающиеся значительными сдвигами в 24-часовом цикле сна – бодрствования, также связаны с повышенным риском развития основных аффективных расстройств². В соответствии с этим несколько исследовательских групп в настоящее время уделяют пристальное внимание пониманию хронобиологии, чтобы продвинуться в лечении всех фаз основных аффективных расстройств (например, Оперативная группа по изучению хронобиологии Международного общества по борьбе с биполярным расстройством (Chronobiology Task Force of the International Society for Bipolar Disorders))³.

Развитию этой области в значительной степени способствовало углубление понимания основ биологии гомеостаза циркадной системы, что было отмечено Нобелевской премией по медицине и физиологии в 2017 году. Особого внимания заслуживает определение молекулярной архитектуры основных циркадных ритмов, а также открытие того, что стабильность циркадной системы в основе своей регулируется общими факторами окружающей среды, такими как время, интенсивность и спектр светового воздействия⁴. Оказалось, что у млекопитающих существуют специфические нейронные связи, благодаря которым уровень освещенности регулирует настроение, способность к обучению и активность; роль связующего звена в них осуществляет не только главный циркадный хронометр организма (супрахиазматическое ядро), но и недавно идентифицированная область в перихиазматическом ядре.

Открытие новых светочувствительных нейронных сетей представляет огромный интерес для клинической психиатрии и психиатрической эпидемиологии. Интригующие результаты, полученные биобанком Великобритании (UK Biobank) на основе данных более чем 80 тысяч человек, заключались в том, что большая экспозиция искусственного света в ночное время была ассоциирована не только с увеличением частоты большого депрессивного расстройства, но и с ростом количества случаев ряда других психических расстройств, включая биполярное аффективное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, а также с большей частотой самоповреждающего поведения и субпсихотических состояний. Как и предполагалось, основываясь на данных о том, что дневной свет является основным синхронизатором циркадных ритмов у млекопитающих, а также учитывая успешный опыт применения терапии ярким светом в лечении расстройств настроения, большее количество света в течение дня также ассоциировалось с более низкими показателями развития психических расстройств⁴. Триангуляция данных, полученных на животных моделях, в экспериментальных исследованиях с людьми и эпидемио-

логических данных, позволила получить убедительные доказательства важной роли ежедневного воздействия света для хорошего психического здоровья.

Фокус на возможной причинной роли НСЦР в этиологии и патофизиологии, по крайней мере, некоторых основных аффективных расстройств может удивить тех, кто считает эти нарушения эпифеноменом, сопровождающим большинство психических расстройств. Однако недавние открытия, касающиеся регуляции циркадной системой многих физиологических и поведенческих параметров^{2,3}, наряду с крупными достижениями в лонгитюдных эпидемиологических психиатрических исследованиях⁵ поставили под сомнение это предположение. Действительно, в настоящее время клинические, лабораторные и «полевые» исследования уверенно утверждают, что аффективные расстройства, включая биполярное аффективное расстройство, ассоциированы с характеристиками НСЦР, такими как стойкая задержка фазы сна, увеличение продолжительности сна и преобладание активности в вечернее время^{2,3}; задержка выработки мелатонина и смещение температурных ритмов тела; и аномальные временные соотношения между маркерами циркадных фаз и 24-часовым циклом сна – бодрствования⁶.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что циркадная дисрегуляция, вероятнее всего, является в большей степени транснозологической, чем специфичной для конкретного расстройства³, но теснее всего связана с ключевыми аффективными (например, эмоциональной лабильностью), поведенческими (например, импульсивностью), когнитивными (например, расторможенностью) и иммунометаболическими (например, инсулинорезистентностью, повышением уровня С-реактивного белка в крови) фенотипами².

Эмпирические данные о прогностической значимости предшествующих НСЦР для манифестного эпизода были наиболее очевидны в области аффективных расстройств. Факторы, связанные с НСЦР, такие как преобладание активности в вечернее время и дисрегуляция социальных ритмов наблюдаются как в группах риска (например, у детей, один из родителей которых страдает биполярным аффективным расстройством), так и у подростков с ранним началом биполярного аффективного расстройства, а метааналитические данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что предшествующие НСЦР связаны с 40% повышением риска возникновения биполярного аффективного расстройства⁷. Исследование, в котором приняли участие более 2000 подростков и молодых взрослых, обратившихся за помощью в клиники раннего вмешательства, показало, что предшествующее нарушение циркадного ритма предсказывало переход от ранней в более позднюю клиническую стадию основных аффективных, тревожных или психотических расстройств⁸.

Исследования, направленные на интенсивное лонгитюдное измерение суточной и междусуточной динамики настроения, сна и двигательной активности у взрослых с аффективными расстройствами – у которых, как представляется, дисрегуляция и кросс-реактивность более выражена, чем в контрольной группе – подчеркнули необходимость изучения биологических точек соприкосновения, связывающих эти системы, среди которых гомеостатическая циркадная система является одним из вероятных кандидатов³.

Циркадная система представляется потенциально важной мишенью для более персонализированного лечения, по крайней мере, основной подгруппы лиц, страдающих аффективными расстройствами. Обнаружение того, что терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) может повышать чувствительность к свету и тем самым дестабилизировать циркадную систему у

людей, входящих в группу риска, вызывает серьезную озабоченность⁹. Эти данные требуют срочного воспроизведения и углубления изучения возможного положительного или отрицательного воздействия других распространенных вмешательств, таких как поведенческая активация, ограничение сна, стабилизаторы настроения, антипсихотические средства и другие антидепрессанты. Некоторые новые лекарственные средства (например, антагонисты орексина, антидепрессанты на основе мелатонина) и более старые препараты (например, литий), по-видимому, обладают стабилизирующим действием на эти системы, как показано на нескольких животных моделях, а также небольших исследованиях пациентов с аффективными расстройствами³. Дальнейшее изучение циркадных эффектов таких препаратов и потенциальное группирование по отношению к терапии является крайне необходимым^{2,9}.

Существуют серьезные препятствия для более широкого применения этих новых знаний. Точное, проводимое в режиме реального времени и неоднократное определение истинного хронометража внутренних циркадных часов и их соответствия внешнему световому циклу остается одной из главных задач. Существующие методы измерения в основном ограничены либо инвазивными, дорогостоящими лабораторными методами, либо косвенной информацией, получаемой с помощью устройств учета 24-часовой двигательной активности и сна. Таким образом, очевидным направлением исследований является разработка новых методов, основанных на 24-часовых паттернах экспрессии генов, метаболической активности и маркерах, выявляемых в периферической крови или моче. Более сложные методы моделирования, основанные на отслеживании кластеров симптомов и объективных маркеров на ранних стадиях заболевания, а затем в долгосрочной перспективе, также необходимы, чтобы определить направление причинно-следственной связи между этими явлениями.

Увеличение и скоординированность глобальных исследований в этой области, вполне могут привести к появлению действительно новых терапевтических идей.

Необходимость учета половых различий при лечении женщин психотропными препаратами

I.E. Sommer, B.A. Brand, C.C. Stuijt, D.J. Touw. Sex differences need to be considered when treating women with psychotropic drugs. *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 151-152. DOI:10.1002/wps.21155

В то самое время, когда женщины продолжают сражаться за равные возможности в различных областях, они все еще вынуждены бороться за лечение, которое учитывает половые различия. Медицинская практика долгое время неявно руководствовалась представлением о том, что межполовые различия заключаются только в репродуктивных органах. Однако значительные отличия в зависимости от пола были четко зафиксированы в крови, иммунной системе, печени, почках, желудке, кишечнике, сердце и мозге¹. Такие различия могут оказывать влияние на механизмы фармакокинетики и фармакодинамики².

Например, у женщин меньше кислотность желудка³, что обуславливает повышенную абсорбцию слабых кислот и пониженную – слабых оснований. Опорожнение желудка и толстой кишки происходит медленнее, что дает фармацевтическим препаратам больше времени для всасывания. Уровень белка-переносчика р-гликопротеина в 2 раза ниже у женщин фертильного возраста, чем у мужчин: поскольку этот транспортер перемещает вещества из клетки, его более низкая активность повышает абсорбцию в организме и мозге, одновременно снижая почечную экскрецию³. Объем крови и белковая фракция крови у женщин ниже, что уменьшает разведение и связывающую способность в сравнении с мужчинами. У женщин в среднем больше жировой ткани, что может привести к накоплению липофильных фармацевтических препаратов. В кишечнике и печени

Ian B. Hickie, Jacob J. Crouse

Youth Mental Health and Technology Team, Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

I.B. Hickie поддержан Национальным советом по здоровью и медицинским исследованиям Австралии (NHMRC) L3 исследовательским грантом (GNT2016346), J.J. Crouse – EL1 исследовательским грантом (GNT2008196).

Библиография

1. Wolpert M, Bilsland L, Boyce N et al. *World Psychiatry* 2023;22:234-5.
2. Carpenter JS, Crouse JJ, Scott EM et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:79-101.
3. McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R et al. *Bipolar Disord* 2022;24:232-63.
4. Angus CB, Daniel PW, Martin KR et al. *Nat Mental Health* 2023; doi: 10.1038/s44220-023-00135-8.
5. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
6. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL et al. *Transl Psychiatry* 2018;8:213.
7. Scott J, Etain B, Miklowitz D et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;135:104585.
8. Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1167-75.
9. McGlashan EM, Nandam LS, Vidafar P et al. *Psychopharmacology* 2018;235:3201-9.

DOI:10.1002/wps.21154

многие ферменты цитохрома P450 (CYP) подвержены влиянию эстрогенов, что может привести к повышению (для CYP3A4, и в меньшей степени для CYP2D6) или снижению (для CYP1A2 и CYP2C19) метаболической активности у женщин репродуктивного возраста. Почечный кровоток, клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и резорбция – все они ниже у женщин. Эти половые различия не только многочисленны; они также значительны – разница между полами по каждому механизму составляет 10–50% – и могут существенно влиять на эффективность и переносимость фармакотерапии.

В 1977 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало исключить женщин детородного возраста из клинических испытаний фазы I и ранней фазы². Эта директива, призванная защитить женщин, привела к прямо противоположному результату: оно остановило понимание работы фармакотерапии в женском организме и увеличило пробел в знаниях о женском здоровье. В 1993 году Национальные институты здравоохранения США сделали обязательным включение женщин и представителей меньшинств в испытания, однако уже зарегистрированные на тот момент препараты так и не были повторно протестированы на больших группах женщин. В настоящее время лишь немногие препараты (такие как алосетрон, десмопрессин и золпидем) имеют различные рекомендации по дозировке для женщин, в

то время как более 100 часто назначаемых препаратов имеют неодинаковую фармакокинетику для мужчин и женщин². Это говорит о том, что женщины подвергаются высокому риску как передозировки, так и недостаточного дозирования многих лекарств во всех медицинских специальностях.

Что касается психотропных препаратов, то половые различия в фармакодинамике еще больше усугубляют разницу в эффективности и переносимости. Регуляция высвобождения дофамина и элиминация синапса зависят от половых гормонов и существенно различаются у мужчин и женщин⁴. Несмотря на то что половые различия в транспорте нейротрансмиттеров изучены недостаточно, они описаны и для серотонинергической системы, и для ГАМК-ергической и глутаматергической систем⁵.

Многие из вышеперечисленных механизмов – такие как повышенная или пониженная активность ферментов CYP или р-гликопротеина, выработка желудочной кислоты, опорожнение желудка и толстой кишки, транспорт дофамина и серотонина – являются эстрогензависимыми^{3,5}. Это означает, что изменения в фармакокинетике и фармакодинамике происходят в течение фаз менструального цикла, что влияет на эффективность и переносимость психотропных препаратов. Значительные изменения их эффективности и безопасности происходят при серьезных гормональных изменениях, например, во время беременности и менопаузы. В менопаузу фармакокинетические и фармакодинамические механизмы могут одновременно снижать биодоступность препаратов, вызывая резкое снижение их эффективности. Недавно мы продемонстрировали значительное увеличение числа повторных госпитализаций после наступления менопаузы у женщин с расстройствами шизофренического спектра, принимающих часто назначаемые антипсихотики⁶.

Оланзапин легче всасывается из желудочно-кишечного тракта у женщин, тогда как его почечный клиренс ниже. Поскольку этот антипсихотик преимущественно метаболизируется CYP1A2, который ингибируется эстрогенами, уровень препарата в крови может быть примерно в два раза выше у женщин в пременопаузе, чем у мужчин при равной дозировке⁷. Кроме того, женский мозг в пременопаузе более чувствителен к оланзапину, при этом женщины достигают аналогичной степени связывания рецепторов при дозе на 50% ниже, чем мужчины³. После менопаузы кислотность и опорожнение желудка уравниваются с мужскими, а CYP1A2 больше не ингибируется эстрогенами, поэтому уровень препарата в крови снижается. В то же время снижение уровня эстрогенов уменьшает чувствительность мозга к оланзапину³, что приводит к гораздо меньшему связыванию рецепторов и, соответственно, эффективности препарата у женщин в постменопаузе.

Кветиапин в основном метаболизируется CYP3A4, активность которого индуцируется эстрогенами, а экскреция у женщин ниже, чем у мужчин. У женщин в пременопаузе эти механизмы работают в обратном направлении, что приводит к примерно одинаковым уровням концентрации в крови у мужчин и женщин при приеме одинаковой дозы препарата⁷. После наступления менопаузы метаболизм кветиапина замедляется, а уровень препарата в крови повышается, что может привести к быстрому усилению побочных эффектов⁷.

Имипрамин лучше всасывается у женщин, чем у мужчин. Его основной метаболизирующий фермент, CYP2C19, ингибируется эстрогенами, поэтому при равной дозировке уровень препарата в крови у женщин может быть значительно выше. На практике токсичные уровни в сыворотке крови часто корректируются, так как терапевтический мониторинг лекарственных средств является стандартом лечения имипрамином. После менопаузы ингибирование CYP2C19 прекращается и, хотя доза препарата осталась прежней, биодоступность имипрамина значительно снижается, что повышает риск рецидива депрессии.

Флуоксетин переносится р-гликопротеинами и метаболизируется несколькими ферментами CYP, включая CYP2C19. У женщин в пременопаузе концентрация в сыворотке крови значительно выше, чем у мужчин, получающих ту же дозу. Поскольку терапевтический мониторинг лекарственных средств не является стандартом для этого

препарата, ожидается, что многие молодые пациентки могут получить передозировку.

У женщин, особенно после менопаузы, экспозиция золпидема выше примерно на 30%⁸. Риск утренней сонливости побудил FDA запросить рекомендации по дозировке с учетом пола. Теперь производители рекомендуют назначать половину «мужской» дозы для женщин, без учета менопаузального статуса⁸.

Однако простого назначения женщинам половины «мужской» дозы психотропного препарата, как рекомендуют производители золпидема, недостаточно, поскольку половые различия могут быть гормонзависимыми и специфическими для каждого препарата. Для того чтобы подобрать женщине дозу, учитывающую особенности строения тела и гормонального статуса, для каждого психотропного препарата необходимо изучить фармакокинетические и фармакодинамические механизмы, зависящие от пола и гормонов. Детальные знания о полоспецифичном дозировании всех психотропных препаратов должны быть получены в кратчайшие сроки, чтобы остановить чрезмерное или недостаточное лечение, имеющее место сейчас в отношении многих из этих препаратов².

Пациенты женского пола представляют собой гетерогенную группу. Поскольку многие механизмы имеют эстрагензависимый характер, необходимо учитывать гормональный статус – особенно во время беременности и менопаузы. В настоящее время мы не можем проследить все зависящие от пола и гормонов фармакокинетические и фармакодинамические механизмы для каждого психотропного препарата, поскольку это довольно сложный вопрос. Поэтому, терапевтический лекарственный мониторинг – при наличии такой возможности – рекомендован для пациенток, особенно во время беременности и климактерического периода.

Существуют такие факторы, как возраст, индекс массы тела, процентное содержание жировой ткани и генетический полиморфизм ферментов цитохрома CYP, значение которых для определения правильной дозировки психотропных препаратов общепризнано. Однако пол и гормональный статус также оказывают большое влияние на эффективность и переносимость многих психотропных препаратов. Настало время принять их во внимание.

**Iris E. Sommer¹, Bodyl A. Brand¹,
Clementine C.M. Stuijt², Daan J. Touw^{3,4}**

¹Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands;

²Department of Neurology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands;

³Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands;

⁴Department of Pharmaceutical Analysis, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск

Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S et al. *Science* 2020;369:eaba3066.
2. Zucker I, Prendergast BJ. *Biol Sex Differ* 2020;11:32.
3. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;175:113804.
4. Zachry JE, Nolan SO, Brady LJ et al. *Neuropsychopharmacology* 2020;46:491-9.
5. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;160:105-71.
6. Sommer IE, Brand BA, Gangadin S et al. *Schizophr Bull* 2023;49:136-43.
7. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F et al. *Psychol Med* 2022;52:649-63.
8. Yoon S, Jeong S, Jung E et al. *Sci Rep* 2021;11:19150.

DOI:10.1002/wps.21155

Фокус на перфекционизме при оценке риска суицида, его терапии и профилактике

G.L. Flett, P.L. Hewitt. The need to focus on perfectionism in suicide assessment, treatment and prevention. *World psychiatry*, 2024; 23 (1): 152-154. DOI:10.1002/wps.21157

Перфекционисты – люди, которые хотят не только быть во всем идеальными, но и непременно казаться идеальными. Несколько десятилетий глобальных исследований, посвященных феномену перфекционизма, выявили множество тревожащих фактов. Во-первых, метааналитические данные свидетельствуют о том, что перфекционизм стал встречаться чаще среди молодых людей¹. Во-вторых, перфекционизм ассоциирован как с проблемами психического здоровья, так и с проблемами физического здоровья и ранней смертностью². В-третьих, перфекционизм связан с повышенным риском самоубийств³, о чем свидетельствуют результаты комплексного метаанализа³.

Перфекционист, испытывающий психологическую боль, находится в группе риска по самоубийствам из-за сочетанного взаимовлияния черт и склонностей⁴. К ним относятся склонность скрывать болезненные переживания за идеальным фасадом, переживая при этом высокий уровень безнадежности⁵; приверженность взглядам «все или ничего» и когнитивной руминации; нежелание или неспособность обратиться за помощью; и уровень планирования, который может превратить суицидальные побуждения и планы в завершённые самоубийства. В этом случае жадная потребность в информации может приводить к поиску в Интернете того, что поможет им совершенствовать свои суицидальные планы. Риск особенно высок для перфекциониста, уже совершившего попытку, и переживающего унижение от неудачи.

Роль перфекционизма в самоубийстве в определенной степени осознавалась обществом. Мы все знаем о смерти таких перфекционистов, как V. Woolf, S. Plath, E. Hemingway. Общественная осведомленность еще более усилилась, когда S. Blatt опубликовал свою фундаментальную работу о разрушительности перфекционизма, в которой подробно описал жизнь и смерть трех известных, склонных к самокритике, перфекционистов⁶. К этому можно добавить привлечение внимания недавние суициды таких известных людей, как режиссер T. Scott в 2012 году и модельер L'Wren Scott в 2014 году, а также получившие широкую огласку публичные расследования самоубийств таких перфекционистов, как H. Worrall и C. Dragun. К сожалению, примеры клинических случаев погибших перфекционистов продолжают множиться, и теперь включают смерть таких личностей, как K. Spade, M. Evans и L. Breen (врач отделения неотложной помощи, совершивший суицид на фоне многократно возросшего стресса в период пандемии COVID-19). Печально, но смерть от самоубийств нередко встречается среди перфекционистски настроенных подростков⁷.

Постоянное пополнение вышеупомянутого списка приводит в замешательство, но не меньшую обеспокоенность вызывает отсутствие доказательств того, что научные исследования и осознание общественностью роли перфекционизма в самоубийстве находят свое отражение в практике. Наш неформальный опрос ключевых организаций, которые предоставляют списки признанных факторов риска суицидов – например, Центры по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention) – обнаружил очень мало упоминаний роли личностных факторов в целом и перфекционизма в частности. Необходимо немедленно добиваться большего прогресса в этом направлении, так как не будет преувеличением утверждение о том, что многие жизни находятся на волоске. Обучение, тренинги и повышение осведомленности необходимы в срочном порядке.

В связи с этим, мы призываем к проактивному и всестороннему вниманию к перфекционизму и его различным аспектам с точки зрения их возможной роли в совершении суицидов и суицидальных тенденциях. Все, что касается

перфекционизма, заслуживает тщательного рассмотрения и активных действий, когда речь идет об оценке, лечении и профилактике суицидального поведения.

Факт наличия у человека, испытывающего болезненные душевные переживания, черт перфекционизма, должен рассматриваться как предупреждающий знак. Аналогично, когда перфекционист, переживающий стрессовый опыт, который должен вызывать психологическую боль, на первый взгляд функционирует исключительно хорошо – тоже является тревожным знаком. Во многих из этих случаев может быть уместен скрининг на предмет суицидальных мыслей и намерений, а также черт перфекционизма, с помощью методов, эмпирически связанных с повышенным суицидальным риском и идеацией. У взрослых к ним относятся Многомерная шкала перфекционизма Хьюитта-Флетта (Hewitt-Flett Multidimensional Perfectionism Scale), Многомерная шкала перфекционизма Фроста (Frost Multidimensional Perfectionism Scale FMPS) и Шкала перфекционистской самопрезентации (Perfectionistic Self-Presentation Scale, PSPS), надежность и валидность которых была доказана обширным числом исследований. У более молодых людей перфекционизм можно оценить с помощью Шкалы детско-подросткового перфекционизма (Child-Adolescent Perfectionism Scale) и детской версии PSPS⁷. Кроме того, при наличии перфекционизма человек с недавней попыткой самоубийства также нуждается в активном наблюдении и обследовании. Тщательная оценка особенно необходима, когда у человека с перфекционизмом, доставленного в отделение неотложной помощи в связи с активными суицидальными настроениями, симптомы, как по волшебству, исчезают в больнице.

Все вышесказанное относится ко всем перфекционистам вне зависимости от других факторов, но особенно это касается людей, склонных к выгоранию на исключительно ответственных работах (например, врачи, юристы). В целом, люди, занимающие должности, предполагающие необходимость скрывать истинные эмоции за идеальной картинкой, должны быть подвергнуты тщательному анализу в соответствии с нашим выводом о том, что перфекционисты слишком часто встречаются среди людей, совершающих самоубийство, которое, как кажется, происходит без предупреждения и неожиданно для окружающих. Связь между перфекционизмом и суицидом должна быть рассмотрена с точки зрения тщательного учета стрессов и происходящих в жизни перемен. Например, одержимый работой перфекционист, испытывающий в связи с этим тревогу и пребывающий в ожидании предстоящего выхода на пенсию, может также быть подвержен повышенному риску.

Крайне фрустрирующим является факт отсутствия возможности реализовать эти знания, но надежда на это в будущем есть. Что лежит в основе этой надежды? Во-первых, исследователи перфекционизма, как правило, стремятся сделать мир лучше, это включает в себя обязательство делиться жизненно важной информацией, касающейся в том числе и этой темы, с общественностью. Во-вторых, появляется все больше эмпирических данных эффективности более точных методов терапии, направленных на преодоление сложностей, присущих перфекционизму. Недавний метаанализ 15 рандомизированных исследований показал, что когнитивно-поведенческая терапия, направленная на работу с перфекционизмом, эффективна для снижения уровня депрессии, тревоги и симптомов расстройства пищевого поведения⁸. В то же время динамический межличностный подход к терапии может быть более предпочтительным, особенно для перфекционистов, которые чувствуют себя подавленными от необходимости соответствовать завышенным ожиданиям окружающих (т.е. социально предп-

санный перфекционизм), а также для тех, кто испытывает непреодолимую потребность казаться совершенным, скрывая ее за идеальной внешней картинкой (т.е. перфекционистская самопрезентация)⁹.

Беским аргументом в пользу профилактики служит тот факт, что многие перфекционисты, испытывающие психологическую боль, как правило, страдают в тишине и никогда не обращаются за помощью и лечением⁷. Среди конкретных аспектов, на которые следует обратить особое внимание в рамках профилактических мероприятий: развитие самосострадания для борьбы с самокритикой; восприятие себя как обучающегося и растущего, а не как сломленного и застывшего; ограничение чрезмерной самодостаточности; обучение решению проблем и когнитивной перестройке, а также ролевое проигрывание реакций на ошибки и неудачи.

Усилия по профилактике должны быть распространены и направлены на повышение осведомленности не только специалистов в области психического здоровья, но и родителей и педагогов. Они также должны быть особо внимательны к тем, кто по роду деятельности подвержен риску невыносимого бремени совершенной ошибки (например, спортивная элита, медицинский персонал, юристы, архитекторы). Профилактика также необходима для того, чтобы противостоять воздействию среды, которая создает ослабевающее давление, требующее недостижимого совершенства (например, школы и сообщества, где высокие достижения предписываются и считаются нормой).

Терапия и профилактика дают надежду и перспективы для перфекционистов в целом, включая тех из них, кто имеет как явные, так и скрытые суицидальные наклонности.

Gordon L. Flett¹, Paul L. Hewitt²

¹Department of Psychology, York University, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск
Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. Curran T, Hill AP. Psychol Bull 2019;145:410-29.
2. Fry PS, Debats DL. J Health Psychol 2009;14:513-24.
3. Smith M, Sherry SB, Chen S et al. J Pers 2018;86:522-42.
4. Flett GL, Hewitt PL, Heisel MJ. Rev Gen Psychol 2014;18:156-72.
5. Flett GL, Hewitt PL, Nepon T et al. Clin Psychol Rev 2022;93:102130.
6. Blatt S. Am Psychol 1995;50:1003-20.
7. Flett GL, Hewitt PL. Perfectionism in childhood and adolescence: a developmental approach. Washington: American Psychological Association, 2022.
8. Galloway R, Watson H, Greene D et al. Cogn Behav Ther 2022;51:170-84.
9. Hewitt PL, Flett GL, Mikail SF. Perfectionism: a relational approach to conceptualization, assessment, and treatment. New York: Guilford, 2017.

DOI:10.1002/wps.21157

Может ли практическая процессуально-ориентированная стратегия предотвратить формирование суицидальных мыслей и поведения?

S.C. Hayes, J. Pistorello. Can a practical process-oriented strategy prevent suicidal ideation and behavior? *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 154-155. DOI:10.1002/wps.21158

На протяжении нескольких десятилетий в рамках научных исследований велись поиски широко применимых методов профилактики суицидов. Недавний зонтичный обзор метаанализов и систематических обзоров, посвященных первичной профилактике, выявил некоторые доказательства в пользу многокомпонентных программ, разработанных для определенных групп населения, а также возможную пользу ограничения доступа к таким летальным средствам, как оружие или пестициды, но в итоге был сделан вывод об «отсутствии достаточных данных для рекомендации широкого внедрения первичной профилактики самоубийств среди населения в целом»¹.

Такой медленный прогресс в этом направлении парадоксален, учитывая, что снижение суицидальных мыслей и поведения может быть достигнуто с помощью конкретных методов психотерапии, предназначенных для психических расстройств, обычно связанных с суицидальным риском. Необходимы новые стратегии исследований возможных профилактических подходов. Практическая процессуально-ориентированная стратегия терапии может помочь продвигаться вперед, используя методы, которые удовлетворяют широкий спектр других специфических потребностей и в то же время приводят к изменениям в механизмах, которые, как известно, связаны с суицидальными мыслями и поведением. В качестве примера можно привести литературу по терапии принятия и ответственности (или «тренингу принятия и ответственности», если рассматривать вне психотерапии; так или иначе аббревиатурой будет «АСТ» (Acceptance and Commitment Therapy/Training)).

С учетом более 1050 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих практически все области психического здоровья, поведения, работоспособности, социаль-

ного благополучия², АСТ является одним из наиболее широко изученных научно обоснованных психологических вмешательств. Это трансназологический подход в рамках традиции поведенческой и когнитивной терапии, который использует методы принятия, осознанности, приверженности и изменения поведения для повышения психологической гибкости³.

Психологическая гибкость – это интегрированная совокупность шести ключевых навыков адаптации к переменам, которые включают эмоциональную открытость, когнитивную гибкость, гибкое внимание к текущему моменту, самосознание, ориентированное на перспективу, выбранные ценности и действия, основанные на приверженности ценностям. Первые четыре из них представляют собой процессы осознанности в рамках модели АСТ, и все шесть взаимосвязаны друг с другом.

Психологическая ригидность, напротив, включает в себя тактику избегания и эмоциональное застревание; когнитивное слияние и спутанность; тревогу, руминацию или другие проблемы с вниманием; защитную привязанность к концептуализированному «я»; отсутствие ценностной ясности; поведенческую импульсивность, прокрастинацию или упорное избегание³. Психологическая гибкость/негибкость и ее компоненты в сочетании с тесно связанными с ними процессами, такими как самосострадание или поведенческая активация, объясняют более половины всех значимых опосредованных результатов в отношении процессов изменений, приводящих к улучшению психического здоровья в рандомизированных контролируемых исследованиях психосоциальных вмешательств всех видов⁴.

В таких областях, как депрессия, существуют рандомизированные исследования, документирующие как прямое воздействие АСТ на суицидальные мысли и поведе-

ние, так и взаимосвязи между динамикой в отношении психологической гибкости/негибкости и этими результатами⁵. Эти результаты, однако, не позволяют оценить, можно ли с помощью АСТ предотвратить появление суицидальных мыслей и суицидального поведения.

Данные о том, как происходят изменения при использовании АСТ, носят предположительный характер. Кросс-секционные и лонгитюдные исследования показали, что психологическая гибкость/ригидность напрямую связаны с формированием суицидальных мыслей и поведения, оказывая влияние на такие значимые предикторы, как дистресс и исходный уровень суицидальности⁶. Все шесть механизмов, по-видимому, имеют отношение к этой проблеме. Например, большая когнитивная гибкость и навыки абстрагирования могут помочь уменьшить самовнушение, связанное с суицидальными мыслями; более высокий уровень принятия и эмоциональной открытости может помочь людям переживать и извлекать уроки из потерь и разочарований, не прибегая к суициду в качестве выбранной стратегии избегания, напротив, используя пережитую боль для мотивации здорового поведения, основанного на ценностях. Как и предсказывает модель, эмпирически эти эффекты оказываются сочетанными. Например, психологический дистресс, когнитивное слияние и отсутствие ценностно ориентированного поведения имеют самую сильную связь с суицидальными мыслями среди тех людей, которые обладают высоким уровнем психологической ригидности в целом⁶.

Эта же основная закономерность отмечалась в ответ на значительные жизненные стрессоры, такие как физическая болезнь, разрыв отношений и навязанная стигма. Например, в разгар вспышки COVID-19 связанные с пандемией стрессовые факторы, такие как нехватка ресурсов и смерть близких, привели к усилению стремления к смерти среди людей, которые считали себя обузой для других из-за своих трудностей, но только у тех, кто имел высокий уровень психологической ригидности⁷.

Обширные опосредованные данные доказывают, что психологической гибкости можно обучить с помощью АСТ и некоторых других вмешательств, но те немногие данные, касающиеся универсальной профилактики, позволяют предположить, что соответствующие навыки будут лучше усваиваться и сохраняться, если будут иметь личное и практическое значение. Однако, поскольку АСТ является таким широко применимым подходом, можно реализовать целевую процессуально-ориентированную стратегию профилактики, развивающую психологическую гибкость в контексте духовной помощи, рутинного медицинского обслуживания, самопомощи или программ социального оздоровления. Подобно тому, как векторы используются в генной терапии для внедрения необходимых генов в клетки, эти программы можно рассматривать как психиатрические векторы для формирования процессов здоровых изменений, которые впоследствии могут предотвратить дальнейшее развитие суицидальности, если она внезапно возникнет у человека. Важно отметить, что, учитывая крайний уровень нехватки врачей-психиатров, АСТ может быть успешно применена для широкого спектра проблем, связанных с поведенческими нарушениями и социальным благополучием, в том числе и лицами без специальной подготовки в области психического здоровья.

Хорошим примером такого подхода является решение капелланов армии США создать программу обучения трем конкретным формам психосоциального вмешательства, которые, как считается, проще всего интегрировать с духовной практикой: мотивационное интервью, проблемно-ориентированная терапия и АСТ. Обучение капелланов таким научно обоснованным методам имеет практический смысл, поскольку военнотрудовые часто избегают психиатрической помощи из-за ее возможных негативных последствий для карьеры, но могут свободно обращаться за духовной помощью без подобных трудностей. Священники, прошедшие обучение этим методам, использовали их и находили полезным элементом духовной поддержки, когда военнотрудовые боролись с мыслями о нежелании жить. Особой популярностью пользовались методы АСТ, которые применялись на 14–56% чаще по сравнению с другими методами

в отношении обратившихся за помощью, которые либо были в группе риска по суициду, либо обнаруживали острые суицидальные тенденции⁸.

Другой пример: существует большое количество работ по использованию методов АСТ в общей медицинской практике, зачастую – медицинским персоналом общего профиля, для решения таких проблем, как послеоперационный уход, рак на поздних стадиях, диабет, хроническая боль, травмы головного мозга, повреждения позвоночника, рассеянный склероз, инсульт и болезнь Паркинсона. Как правило, эти методы вызывают положительные изменения в психологической гибкости/ригидности, влияя при этом на состояние здоровья и уровень психологического дистресса. Важно отметить, что положительные изменения в процессах психологической гибкости/ригидности синхронны с динамикой суицидальных мыслей, как, например, в недавнем исследовании с применением АСТ для повышения приверженности лечению и снижения психологического дистресса у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной резистентностью⁹.

Существуют и другие «векторы». Самопомощь по АСТ приобрела огромные масштабы, сотни наименований и миллионы экземпляров в печати, посвященных мириадам проблем на всех основных языках, но она всегда нацелена на один и тот же небольшой набор психологических процессов гибкости/ригидности. Действительно, Всемирная организация здравоохранения сейчас бесплатно распространяет АСТ-руководство по самопомощи по всему миру на более чем 20 языках, поскольку хорошо подготовленные исследования показали, что этот метод оказывает терапевтическое воздействие и предотвращает проблемы психического здоровья и поведения жертв войны, сообщая, что их программа предназначена «для всех, кто испытывает стресс, где бы они ни жили и в каких бы обстоятельствах ни находились» (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240003927>). Спорт, бизнес и программы поддержки разнообразия представляют собой другие возможные векторы с растущим массивом данных.

Не существует готового решения для профилактики самоубийств, но степень социальной и клинической потребности требует поиска новых стратегий. Практический процессуально-ориентированный подход, похожий, себя хорошо зарекомендовал. Использование АСТ и других вмешательств, направленных на более широкий спектр практических процессов, которые также влияют на психологическую гибкость/ригидность, должно быть опробовано в качестве возможного психиатрического вектора для формирования устойчивости к суицидальным идеям и поведению.

Steven C. Hayes¹, Jacqueline Pistorello²

¹Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA;

²Counseling Services, University of Nevada, Reno, NV, USA

Перевод: Гасенко Ксения Александровна, г. Омск

Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Библиография

1. Altavini CS, Ascutti APR, Solis ACO et al. *J Affect Dis* 2022;297:641-56.
2. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
3. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change*. 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
4. Hayes SC, Ciarrochi J, Hofmann SG et al. *Behav Res Ther* 2022;156:104155.
5. Walser RD, Garvert DW, Karlin BE et al. *Behav Res Ther* 2015;74:25-31.
6. Krafft J, Hick ET, Mack SA et al. *Suicide Life Threat Behav* 2022;49:1488-96.
7. Crasta D, Daks JS, Rogge RD. *J Context Behav Sci* 2020;18:117-27.
8. Arnold T, Haubrick KK, Klasko-Foster LB et al. *J Context Behav Sci* 2022;24:185-96.
9. As'hab PP, Keliat BA, Wardani IY. *J Public Health Res* 2022;11:2737.

DOI:10.1002/wps.21158

Накопленная частота ремиссии после последовательных этапов лечения при депрессии: переоценка данных исследования STAR*D

H. Sakurai, H. Noma, K. Watanabe et al. Cumulative remission rate after sequential treatments in depression: reappraisal of the STAR*D trial data. *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 156-157. DOI:10.1002/wps.21169

Основопологающее клиническое исследование STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), включившее 4041 амбулаторного пациента с большим депрессивным расстройством (БДР), было посвящено оценке эффективности последовательных этапов лечения¹. Одним из ключевых результатов исследования был теоретически рассчитанный показатель накопленной частоты ремиссии у пациентов, прошедших до 4 этапов терапии, который составил 67%¹.

Несмотря на то что этот результат заметно повлиял на клиническую исследовательскую практику и нормативное регулирование здравоохранения², полученная оценка все же имеет два значимых ограничения. Во-первых, расчет показателя подразумевал отсутствие выбывания участников исследования (а те, кто выбыл, имели те же показатели ремиссии, что и оставшиеся в исследовании)¹. На деле же полные данные были собраны только у 995 участников (24,6%); у 2,487 (61,5%) участников были собраны неполные данные в связи с выбыванием; у 559 (13,8%) данные были неполными из-за периодических пропусков визитов даже в течение 12 недель Этапа 1³. Во-вторых, недавний повторный анализ индивидуальных данных пациентов, включенных в исследование, показал, что 1108 участников (27,4%) принимали как минимум один антидепрессант во время текущего депрессивного эпизода перед включением в исследование. Учитывая, что у пациентов, которым требуется большее количество этапов лечения, ниже вероятность достижения ремиссии¹, накопленная частота ремиссии скорее всего различается между пациентами без предшествующей терапии и получавшими лечение ранее.

Таким образом, мы провели оценку накопленной частоты ремиссии в исследовании STAR*D, используя обратную вероятность цензурированного взвешенного (inverse probability of censoring weighted; IPCW) метода Каплана-Мейера. Далее мы исследовали накопленную частоту ремиссии у пациентов, получавших антидепрессанты в ходе текущего депрессивного эпизода, и у тех, кто лечение не получал.

Мы выделили социодемографические факторы при включении в исследование, а также баллы по опроснику QIDS-SR₁₆ (16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, self-report) и GRSEB (Global Rating of Side Effect Burden) в точках 0, 2, 4, 6, 9, 12 и 14 недель на Этапах лечения 1–4 STAR*D. Ремиссия определялась как балл по QIDS-SR₁₆ ≤ 5 на любом этапе лечения. Метод IPCW позволяет включать возможные влияющие на выбывание факторы в расчет кривых выживаемости^{4,5}. Мы использовали стабилизированные веса, полученные с помощью регрессии Кокса^{4,6}, включавшие как зависимые от времени ковариаты (баллы по QIDS-SR₁₆ и GRSEB при последовательных измерениях), так и независимые (пол, возраст, уровень образования, общий балл по Шкале депрессии Гамильтона при включении в исследование, семейный анамнез, история приема антидепрессантов ранее). Пропущенные данные заполнялись методом множественных импутаций путем цепных уравнений с 100 импутированными наборами данных.

Мы вычислили накопленную частоту ремиссии на точках 90, 180 и 360 дней, а также соответствующие 95% доверительные интервалы (ДИ). Мы применяли один и тот же набор методов по отдельности к группе пациентов, перед включением в исследование получавших хотя бы один антидепрессант в ходе текущего депрессивного эпизода, и к группе пациентов, не получавших терапию. Далее мы сравнивали накопленную частоту ремиссии между этими двумя группами, используя взвешенный лог-ранк тест.

Накопленная частота ремиссии среди всех участников составила 53,8% (95% ДИ: 51,6–55,9) спустя 90 дней, 74,5% (95% ДИ: 72,1–76,9) спустя 180 дней, 87,5% (95% ДИ: 82,4–92,6) спустя 360 дней. Медиана срока достижения ремиссии составила 84 дня (см. дополнительную информацию). Среди участников, не получавших антидепрессанты до включения в исследование, накопленная частота ремиссии составила 55,4% (95% ДИ: 53,0–57,9) спустя 90 дней, 76,3% (95% ДИ: 73,7–78,9) спустя 180 дней, 89,1% (95% ДИ: 85,0–93,2) спустя 360 дней. Эти показатели были выше (hazard ratio: 1,28, 95% ДИ: 1,16–1,41, $p < 0,001$), чем у тех, кто до включения в исследование уже принимал антидепрессанты: 49,3% (95% ДИ: 45,5–53,2) спустя 90 дней, 70,1% (95% ДИ: 65,6–74,6) спустя 180 дней, 82,1% (95% ДИ: 71,8–92,3) спустя 360 дней. Медиана времени достижения ремиссии составляла 80 и 91 день соответственно (см. Дополнительную информацию).

Таким образом, наш повторный анализ данных STAR*D показал, что накопленная частота ремиссии примерно на 20% выше той, которая была приведена в оригинальной статье¹. В той работе не учитывались выбывшие участники, в то время как мы применили анализ выживаемости с учетом как зависимых, так и независимых от времени характеристик пациентов, а также с учетом динамики симптомов и побочных эффектов.

В предыдущем исследовании использовалось типичное допущение о том, что у выбывших участников результаты терапии не отличались от завершивших исследование (анализ завершивших), или же они бы не достигли ремиссии при «intention-to-treat» анализе всех рандомизированных пациентов (анализ наихудшего сценария). Однако в 9-недельном слепом клиническом исследовании сертралина и миртазапина при БДР 147 пациентов, выбывших из исследования, но впоследствии оцененных исследователями, имели более низкую выраженность депрессивной симптоматики и показали лучшие результаты терапии, чем 1499 пациентов, прошедших все процедуры исследования⁸. Среди выбывших участников 32, с которыми было трудно связаться, показали еще меньшие показатели выраженности депрессивной симптоматики, чем 82 пациента, с которыми можно было легко связаться⁸. Эти результаты дают возможность предположить, что выбывание из исследования может быть ассоциировано с большим успехом терапии.

Полученные нами результаты соответствуют данным о более высокой накопленной частоте ремиссии у пациентов с депрессией, получающих антидепрессанты впервые. Отдельно стоит отметить исследование отдаленных исходов у 90 пациентов с БДР, не принимавших ранее антидепрессанты, в котором было обнаружено, что 85% пациентов спустя 12 месяцев после начала терапии имели минимальное количество симптомов депрессии или не имели их вовсе⁹.

У данного исследования имеется ряд ограничений. Во-первых, в исследовании STAR*D включались только пациенты с неспихотической депрессией, получавшие циталопрам в учреждении первичного звена и специализированной помощи в США. Это ограничивает возможность экстраполяции результатов на другие выборки и другие условия получения помощи. Во-вторых, ремиссия определялась лишь на основании баллов по QIDS-SR₁₆ и без учета функциональных исходов. В-третьих, ремиссия на этапе купирующей терапии не всегда была стабильной. От 40 до 71% пациентов, достигших ремиссии на данном этапе, отмечали рецидив в течение 1 года¹.

Таким образом, наш повторный анализ с использованием метода IPCW Каплана-Мейера продемонстрировал значительно большую накопленную частоту ремиссии (т.е. 87,5%

в течение 1 года после начала терапии), чем те 67%, которые были приведены в оригинальной статье с результатами STAR*D. Этот многообещающий результат дает возможность пересмотреть терапевтический потенциал имеющихся на сегодняшний день подходов к терапии БДР, а также подчеркивает важность применения последовательных терапевтических подходов для достижения ремиссии.

Hitoshi Sakurai¹, Hisashi Noma², Koichiro Watanabe¹, Hiroyuki Uchida³, Toshi A. Furukawa⁴

¹Department of Neuropsychiatry, Kyorin University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan; ²Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; ³Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁴Department of Health Promotion and Human Behaviour, Kyoto University Graduate School of Medicine and School of Public Health, Kyoto, Japan

Данные, использованные в исследовании, были получены из US National Institute of Mental Health Data Archive. Исследование было поддержано Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI, Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, Takeda Science Foundation, Keio Next Generation Research Project Program, SENSHIN Medical Research Foundation. Дополнительная информация по данному исследованию доступна

по ссылке: http://psy.keiom.ed.jp/pdf/news_20230511.pdf

Перевод: Кибитов Андрей Александрович, г. Москва

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

Библиография

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Am J Psychiatry 2006;163:1905-17.
2. Ramanuj P, Ferenchick EK, Pincus HA. BMJ 2019;365:1835.
3. Muthén B, Asparouhov T, Hunter AM et al. Psychol Methods 2011;16:17-33.
4. Willems S, Schat A, van Noorden MS et al. Stat Methods Med Res 2018;27:323-35.
5. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Epidemiol Camb Mass 2000;11:561-70.
6. van der Wal WM, Geskus RB. J Stat Softw 2011;43:1-23.
7. White IR, Royston P, Wood AM. Stat Med 2011;30:377-99.
8. Furukawa TA, Kato T, Akechi T et al. Psychother Psychosom 2018;87:380-2.
9. Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Br J Psychiatry 2000;177:331-5.

DOI:10.1002/wps.21169

Как должна проводиться психотерапия при ее сочетании с психоделиками?

M.J. Weintraub, D.J. Miklowitz. How should psychotherapy proceed when adjoined with psychedelics? *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 157-158. DOI:10.1002/wps.21170

За последние несколько лет количество исследований по использованию психоделиков, таких как псилоцибин и 3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА), с целью лечения психических расстройств, а также общественный интерес к данной теме заметно возросли. Терапевтический подход к использованию этих препаратов включает в себя три фазы: подготовительную фазу, фазу введения препарата и фазу интеграции. Такое комплексное лечение получило название психоделической терапии (или психоделически-ассистированной терапии, ПАТ). Однако основные предположения о ПАТ и методы данного подхода остаются неизменными с 1950-х годов, несмотря на значительный прогресс в лечении психических расстройств.

Подготовительная фаза включает в себя установление раппорта между пациентом и терапевтом (терапевтами), предоставление пациенту информации о психоделическом опыте и установление терапевтического намерения (т.е. набора целей) перед сеансом приема препарата. Считается, что такая практика способствует положительному ответу на препарат и снижает вероятность нежелательных явлений (например, «бэд-трипа»). В эмпирической литературе описание методов, используемых в подготовительной фазе, приводится довольно последовательно, однако данные о продолжительности применения методов разнятся: от двух до восьми часов в течение одной, двух или трех сессий¹.

Сеанс с введением психоделического препарата описан в эмпирических исследованиях наиболее подробно. За участником в течение 6–8 часов, с небольшими перерывами, наблюдают два врача. В течение этого времени пациенты лежат на кушетке с повязками на глазах, слушают через наушники заранее подготовленный плейлист с классической музыкой, и их инструктируют на то, чтобы погрузиться в самонаблюдение (интроспекцию) настолько полно, насколько это возможно. Эти сеансы обычно предполагают минимальное участие терапевтов, за исключением обеспечения эмоциональной поддержки, безопасности и, если это уместно, тактильного контакта в терапевтических целях.

Самой непостоянной практикой в рамках ПАТ является фаза интеграции, которая в исследованиях представлена в

различных вариантах: от индивидуального телефонного звонка до девяти сеансов психотерапии¹. Сеансы интеграции традиционно включают различные формы недиригентивной, неструктурированной психосоциальной поддержки. Теоретическая основа этого подхода заключается в том, что психоделический препарат помогает пациентам определить, что именно им нужно для излечения. Сеансы интеграции проводятся в рамках различных традиций: классического психоанализа, клиент-ориентированной терапии Роджерса, теории самоактуализации Маслоу и концепции внутреннего исцеляющего разума².

Остается много вопросов о том, действительно ли применение психотерапевтических элементов в ПАТ приводит к более значимым результатам, чем те, что обусловлены исключительно действием самого препарата. Некоторые эксперты утверждают, что существующие на данный момент методы интеграции приносят лишь минимальную пользу (если вообще ее приносят) помимо той, что обусловлена немедленным положительным действием препарата на психику, тогда как другие утверждают, что именно психотерапия, усиленная действием препарата, приводит к необходимым изменениям психического состояния^{1,3}. Пока основное внимание исследователей уделялось психоделическим препаратам, компоненты психосоциального лечения в ПАТ не были в достаточной мере изучены для определения их специфического вклада в симптоматические и функциональные улучшения.

Для дальнейшего развития в данной области важно, чтобы вспомогательные психотерапевтические методы, используемые в ПАТ, обновлялись и оптимизировались по сравнению с их версиями на этапе зарождения ПАТ, в 1950-х годах, и чтобы это происходило посредством точных научных исследований. Мы рекомендуем исследовать эффективность тех дополняющих действие психоделиков психосоциальных методов лечения, которые имеют убедительную доказательную базу по интересующим психиатрическим показаниям, при их изолированном применении. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) имеет надежную эмпирическую базу в отношении лечения основных расстройств эмоциональной сферы, в терапии которых приме-

няются психоделики (то есть аффективных расстройств, тревожных расстройств и расстройств, связанных со стрессом). Наиболее примечательной особенностью КПП является развитие стойкого эффекта в виде симптоматического улучшения и предотвращения рецидивов⁴. Важно отметить, что для когнитивно-поведенческого подхода разработаны протоколы лечения, что снижает вариативность при проведении вмешательства и делает возможным его проверку на соответствие стандартам. Кроме того, КПП может безопасно, эффективно и широко применяться клиницистами в амбулаторной практике, что было продемонстрировано в программе Повышения доступности психологических методов лечения (Improving Access to Psychological Therapies, IAPT) в Великобритании⁵.

Изучение сравнительного вклада препарата и сопутствующей психотерапии также имеет решающее значение для нашего понимания механизмов психоделической терапии. Основные расстройства эмоциональной сферы имеют общую этиологию и психологические процессы, в том числе слабую эмоциональную регуляцию, приводящую к эмоциональному и поведенческому избеганию негативных стимулов. Психоделики обладают рядом быстрых эффектов в воздействии на сознание, в том числе на сенсорные и физические переживания, чувство собственного «Я», ощущение времени и пространства, эмоции и когниции⁶. Изменения в эмоциях и когнициях способствуют развитию социальных связей и становлению здоровой самооценки, а также помогают прояснить приоритеты и ценности. Кроме того, психоделики, по-видимому, снижают эмоциональную чувствительность и когнитивную ригидность, проявляющиеся в ответ на эмоционально значимые стимулы, позволяя пациентам приблизиться к эмоциональному и когнитивному содержанию, которого в противном случае они бы избегали. Например, пациент может почувствовать, что теперь способен пройти процедуру экспозиции в воображении в рамках работы с травматическим опытом, которого он ранее избегал. Последнему также может способствовать воздействие препарата на восприятие времени и пространства, когда этот процесс ощущается наравне с реальным движением, как во время поездки или путешествия. Таким образом, психоделики могут помочь пациентам регулировать свою эмоциональную чувствительность, более гибко оценивать стрессовые ситуации и подходить к их решению, а также наладить связь со своим социальным окружением.

Структурированная психотерапия, основанная на принципе эмпиризма, стремится к изменению тех же психологических механизмов эмоциональной регуляции, когнитивной гибкости и просоциальной активности, что и психоделики. Изменения в когнициях и поведении также могут быть исследованы как медиаторы влияния КПП на исходы ПАТ в отношении симптоматического и функционального улучшения. Мы ожидаем, что психосоциальные методы лечения будут действовать с препаратом синергически, катализируя быстрые и отсроченные изменения в мышлении, чувствах и поведении⁷.

Продолжительность ответа на ПАТ различается: при большом депрессивном расстройстве она составляет от нескольких недель до одного года^{8,9}. Более продолжительный лечебный эффект потенциально можно получить при использовании КПП, чтобы помочь пациентам разобраться, какой смысл для них имеют происходящие когнитивные, аффективные и физиологические изменения. Кроме того, работа над конкретным применением этих инсайтов в реальных когнитивных и поведенческих ситуациях, похоже, является критически важной для достижения глубокого и стойкого улучшения. Например, влияние психоделиков на переживание человеком социальных контактов может служить катализатором изменений в мышлении и поведении, способствующих социальной вовлеченности. Хотя на начальных этапах препарат может создавать мотивацию к изменениям, работа с пациентом над созданием планов поведенческой активации, передача ему ответственности за реализацию этих изменений, разрешение конкретных проблем, возникающих в ходе осуществления планов, могут пролонгировать положительные изменения, связанные с действием препарата.

Чтобы изучить влияние структурированной психотерапии на действие психоделиков (и наоборот), важно в будущем варьировать дозу психоделика и количество психотерапевтических сеансов на подготовительном этапе и этапе интеграции. Какое минимальное количество подготовительных сеансов необходимо для безопасного приема психоделика? Способствует ли большая длительность подготовительной фазы более значимому психоделическому опыту, формированию терапевтического альянса или расширению возможностей практиковать приобретенные навыки (например, когнитивную реструктуризацию)? Будет ли подготовительная фаза для участников, ранее не принимавших психоделики, отличаться от таковой для участников, которые уже имеют опыт их приема? Улучшается ли состояние и функционирование пациентов постепенно в ходе сессий на этапе интеграции или большая доля клинического улучшения проявляется вскоре после введения препарата? Какое количество сеансов интеграции является оптимальным? Стремление идентифицировать лекарственные компоненты, необходимые в качестве дополнительной терапии для эффективного и безопасного введения психоделика, может помочь в преобразовании данных терапевтических практик. Более того, и вопрос о том, можно ли осуществлять терапию для нескольких участников одновременно (в группе или в соседних комнатах), и как присутствие других пациентов влияет на проведение психотерапии, дополняющей действие препарата, требует дальнейших исследований.

В нашем текущем исследовании по применению КПП в сочетании с псилоцибином для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством⁷ уже заметен впечатляющий синергизм между психотерапией и действием психоделика. Наши предварительные наблюдения показывают, что навыки, приобретенные в ходе КПП, можно использовать во время психоделического опыта и что за счет них можно повысить ответственность человека за поведенческие изменения, имеющие место уже после окончания приема препарата. Кроме того, психоделик, по-видимому, усиливает выраженность просоциальных эмоций и когниций, способствуя осуществлению поведенческих изменений после сессий с приемом препарата.

В исследованиях психоделиков следующего поколения следует рассмотреть вклад психотерапевтического контекста приема препарата, который может оказаться таким же важным для клинических изменений, как и эффекты самого препарата.

Marc J. Weintraub, David J. Miklowitz

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

Перевод: Прусова Татьяна Игоревна, г. Санкт-Петербург

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

Библиография

1. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA et al. *Am J Psychiatry* 2023; doi: 10.1176/appi.ajp.20221043.
2. Vaid G, Walker B. *Glob Adv Health Med* 2022;11:2164957X221081113.
3. Doblin R. A psychedelic drug passes a big test for PTSD treatment. *New York Times*, May 3, 2021.
4. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. *World Psychiatry* 2023;22:105-15.
5. Clark DM. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:159-83.
6. Grob CS, Grigsby J. *Handbook of medical hallucinogens*. New York: Guilford, 2021.
7. Weintraub MJ, Jeffrey J, Grob C et al. *Psychiatric Medicine* 2023; doi: 10.1089/psymed.2023.0018.
8. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. *N Engl J Med* 2022;387:1637-48.
9. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al. *J Psychopharmacol* 2022;36:151-8.

DOI:10.1002/wps.21170

Насилие при шизофрении: триангуляция данных о возможном риске

D. Whiting, G. Gulati, J.R. Geddes. Violence in schizophrenia: triangulating the evidence on perpetration risk. *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 158-160. DOI:10.1002/wps.21171

Вопрос природы и выраженности ассоциации между шизофренией и риском совершения насильственных действий является объектом весомого количества исследований, а также предметом широкого общественного интереса. Крайне важно разъяснить эту сложную связь людям с психическими расстройствами и их семьям с учетом влияния данного вопроса на регулирование здравоохранения, нормативно-правовую базу оказания помощи людям с психическими расстройствами, уголовное судопроизводство, а также на общественное психическое здоровье.

Полученные за последнее десятилетие дополняющие друг друга результаты эпидемиологических исследований и клинических испытаний дают возможность провести триангуляцию данных об ассоциации шизофрении и насилия. По результатам данных исследований можно сделать два однозначных вывода: что риск насилия повышен при расстройствах шизофренического спектра и что в абсолютных значениях этот риск невысок (и только меньшинство людей с тяжелыми психическими расстройствами в течение жизни совершают тяжкие насильственные действия). Также сразу в нескольких исследованиях было выявлено, что риск совершения насилия повышается при наличии других факторов: коморбидное злоупотребление психоактивными веществами, перенесенное или совершенное насилие в прошлом. Кроме того, было четко показано, что широкодоступная доказательная терапия может уменьшить риск.

Риск совершения насильственных действий людьми, страдающими шизофренией, не является неизбежным или даже значительным, однако он и не столь мал, чтобы его игнорировать. Учитывая значимость данной проблемы для вопросов восприятия общественной опасности и стигматизации, мы согласны с тем, что обнародование результатов исследований для широкой публики должно осуществляться как можно более аккуратно¹. Тем не менее, чрезмерно упрощенный подход, согласно которому любое сообщение о выявленной ассоциации шизофрении и насилия неизбежно разрушит все усилия по уменьшению стигмы, имеет ряд проблем. В рамках данного подхода не рассматриваются результаты исследований как единое целое, предполагается, что невозможно сообщить о выявленной связи без усиления стигмы. Кроме того, не рассматривается опыт самих людей, столкнувшихся не только с шизофренией, но и с сопутствующим совершением насильственных действий.

В данной статье мы представляем альтернативный подход, который: а) учитывает данные триангулированных и реплицируемых результатов исследований, в которых учитывались ключевые вмешивающиеся факторы и, вместе с тем, должным образом приведены относительные и абсолютные показатели риска; б) подчеркивает, что полученные результаты будут использованы для улучшения выявления, лечения и управления риском насилия, что будет наиболее эффективным способом снижения сопутствующей стигмы.

В недавнем метаанализе, включавшем данные более 50 тысяч человек, было проведено сравнение относительного риска совершения насилия у пациентов с шизофренией и контрольных испытуемых². Увеличение риска по сравнению с контрольными группами было выявлено во всех исследованиях, вне зависимости от дизайна, применявшегося определения насильственных действий (включая как криминальные, так и некриминальные), качества исследования, географической области и состава выборки (только стационарные пациенты либо более широкая амбулаторная выборка).

Также было выявлено, что наличие у пациентов коморбидного злоупотребления ПАВ еще сильнее увеличивает риск совершения насилия по сравнению с контрольной группой (с 4-кратного до 10-кратного). Важно отметить, что во включенных лонгитюдных исследованиях проводилось упоря-

дочивание по времени постановки диагноза и совершения насильственных действий, что решило возникавшую ранее проблему возможной обратной причинно-следственной связи³. Кроме того, было включено два исследования, в которых в качестве контрольной группы использовались здоровые братья и сестры пациентов, что позволило оценить роль семейных факторов³. Этот новый подход подчеркивает причинно-следственную связь, так как братья и сестры имеют общие генетические и средовые детские факторы.

Другой неоднозначный аспект возникает при интерпретации изучаемой связи как следствия социальных факторов, например, иного отношения полиции и судебной системы к людям с психическими расстройствами. Тем не менее, в случае преднамеренных убийств данный аргумент слабо применим, ведь раскрываемость данных преступлений очень высокая в странах с высоким уровнем дохода. В пяти из них было проведено исследование, продемонстрировавшее еще больший относительный риск при расстройствах шизофренического спектра: 18-кратный риск с нижней планкой 95% доверительного интервала для совокупного отношения шансов в 14 раз².

Данные клинических испытаний являются ключевой частью процесса триангуляции данных. Наиболее достоверные данные о причинно-следственной природе изучаемой ассоциации были получены в недавнем Кокрейновском метаанализе клинических исследований антипсихотиков⁴. У тех пациентов с расстройствами шизофренического спектра, кто получал антипсихотическую терапию, отмечалось выраженное снижение риска совершения насилия по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (отношение риска: 0,37, 95% ДИ: 0,24–0,59)⁴. При этом факт насилия не оценивался при помощи данных о правонарушениях и арестах. Одно из наиболее вероятных объяснений полученного результата заключается в том, что психотические симптомы, выраженность которых уменьшается в процессе лечения, связаны причинно-следственной связью с совершением насилия.

Более того, имеются популяционные фармако-эпидемиологические исследования, в которых оценивались факты совершения насилия у одних и тех же людей в периоды, когда они получали лекарственные препараты, и в периоды, когда они их не получали (исследование со схожим дизайном показало ассоциацию снижения смертности от суицида и приема антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией⁵). В данных исследованиях было продемонстрировано значительное влияние терапии на снижение риска совершения насилия, что соотносится с результатами клинических испытаний⁶. Такие симптомы, как персекуторные бредовые идеи, могут быть потенциальными терапевтическими мишенями, так как по результатам исследований на обширном фенотипированных когортах известно, что эти симптомы могут быть «промежуточным звеном» описанной выше причинно-следственной связи⁷.

В исследованиях также подчеркивался важный вопрос абсолютного риска. В исследованиях, включенных в недавний метаанализ², было продемонстрировано, что, по статистике, менее чем 1 из 4 мужчин и 1 из 20 женщин с расстройствами шизофренического спектра совершают насильственные преступления при сроке наблюдения, достигающем 35 лет. Этот вывод является ключевым для правильного понимания и представления результатов и наиболее важным для служб здравоохранения. Потенциалом для предотвращения насилия обладают отделения и службы первого психотического эпизода. По данным ряда исследований, 1 из 10 человек, получавших помощь в данных подразделениях, совершали насильственные действия в течение года после первичного обращения за помощью. В частности, такой результат был продемонстрирован в недавнем

исследовании из Великобритании, в котором использовалась комбинация клинических и полицейских данных для оценки совершенных насильственных действий⁸. Несмотря на это как было показано в схожих работах, врачи, работающие в таких подразделениях, зачастую опасаются спрашивать о риске насилия, боясь усиления стигмы⁹. Это может частично объяснять низкую чувствительность клинической оценки риска совершения насильственных действий в службах первого эпизода: высокий риск насилия был выявлен лишь у 40% пациентов, совершавших насильственные действия в течение последующего года⁸.

В законодательстве многих стран отражена возможная связь между наличием психического расстройства и совершением насильственных преступлений, предполагающая соответствующее лечение таких людей, а не только наказание и лишение свободы. Исходя из этого, мы считаем возможным признание ассоциации между психотическими расстройствами и повышенным риском совершения насилия, что приведет к применению более эффективных профилактических подходов. Однако, чтобы разработать данные подходы, клиницистам и исследователям необходимо признать существование этой связи, как бы неприятно это ни было. Необходимо двигаться в сторону ослабления этой связи, но обязательно на стороне пациента и в тесном контакте с ним и его близкими, чтобы эта тема была правильно понята в общем контексте и не преувеличивалась. Эти цели – признание связи и снижение риска – не являются взаимоисключающими, обратный же подход точно не улучшит качество оказываемой пациентам помощи.

Daniel Whiting^{1,2}, Gautam Gulati³, John R. Geddes^{4,5}, Kimberlie Dean^{6,7}, Seena Fazel^{4,5}

¹Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK; ²Nottinghamshire Healthcare, NHS Foundation Trust, Nottingham, UK; ³University of Limerick School of Medicine and Health Service Executive, Limerick, Ireland; ⁴Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; ⁵Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; ⁶School of Clinical Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; ⁷Justice Health and Forensic Mental Health Network, Sydney, NSW, Australia

Перевод: Кибитов Андрей Александрович, г. Москва
Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

Библиография

1. Fusar-Poli P, Sunkel C, Larrauri CA et al. *World Psychiatry* 2023;22:230-1.
2. Whiting D, Gulati G, Geddes JR et al. *JAMA Psychiatry* 2022;79:120-32.
3. Fazel S, Wolf A, Palm C et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:44-54.
4. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD008016.
5. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. *World Psychiatry* 2020;19:61-8.
6. Sariaslan A, Leucht S, Zetterqvist J et al. *Psychol Med* 2021;52:1-9.
7. Coid JW, Ullrich S, Kallis C et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:465-71.
8. Whiting D, Mallett S, Lennox B et al. *BMJ Ment Health* 2023;26:e300634.
9. Whiting D. Improving violence risk assessment and intervention in first episode psychosis. PhD Thesis, University of Oxford, 2021.

DOI:10.1002/wps.21171

Лечение генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства в учреждениях здравоохранения общего профиля: новые рекомендации ВОЗ

B. Gray, B. Asrat, E. Brohan et al. Management of generalized anxiety disorder and panic disorder in general health care settings: new WHO recommendations. *World Psychiatry*, 2024; 23 (1):160-161. DOI:10.1002/wps.21172

Психические, неврологические расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (Mental, neurological and substance use, MNS), широко распространены и составляют значительную часть общего бремени болезни¹. Однако во многих странах существует разрыв между потребностью в терапии MNS и имеющимися возможностями и ресурсами системы здравоохранения. Программа действий mhGAP Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была запущена для устранения этого пробела путем разработки рекомендаций по выявлению приоритетных состояний из группы MNS и ведению их в условиях неспециализированной медицинской помощи. Для поддержки реализации программы было разработано несколько производных инструментов, таких как Руководство по вмешательствам mhGAP (mhGAP Intervention Guide, mhGAP-IG)².

Подход mhGAP представляет собой комплекс управленческих мер, направленных на выявление и организацию лечения наиболее приоритетных MNS. Эти меры определены на основе фактических данных об их эффективности и возможности повышения их доступности в странах с низким и средним уровнем дохода. Среди состояний из группы MNS, охваченных в первой и второй версиях mhGAP-IG, были депрессия, психозы, самоповреждения/самоубийства, эпилепсия, деменция, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ у взрослых, а также психические расстройства и расстройства поведения у детей и подростков.

Кроме того, возникла необходимость в создании дополнительного руководства по состояниям, не охваченным программой. Среди них тревожные расстройства, которые являются наиболее распространенными психическими расстройствами во всем мире: по состоянию на 2019 год более 300 миллионов человек, или около 4% населения Земного шара, живут с тревожным расстройством³. Тревожные расстройства также являются второй по распространенности причиной снижения ожидаемой продолжительности жизни с поправкой на инвалидность среди психических расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ⁴, и несут значительное социальное и экономическое бремя⁴. Более того, тревожные расстройства имеют раннее начало, представляя собой наиболее распространенное психическое расстройство среди подростков старшего возраста (4,6%), особенно среди девочек-подростков (5,5%)³.

Несмотря на наличие множества эффективных методов лечения, до 75% людей с тревожными расстройствами во всем мире не получают никакой медицинской помощи⁶. С целью устранения этого пробела ВОЗ разработала новый модуль в обновлении руководства mhGAP, выпущенного в ноябре 2023 года, для предоставления рекомендаций по лечению тревожных расстройств и содействия более широкому внедрению доказательных подходов в странах с низким и средним уровнем дохода. Этот модуль посвящен генерализованному тревожному (ГТР) и паническому (ПР) расстройствам, выбранным в связи с их распространен-

ностью, предполагаемым бременем, вероятностью обращения таких пациентов в учреждения здравоохранения общего профиля и наличием фактических данных о целесообразности и эффективности вмешательств в условиях неспециализированной помощи.

Новые рекомендации mhGAP по тревоге были разработаны в соответствии с процессом разработки клинических руководств, предложенным ВОЗ⁷. Была создана Группа по разработке руководств (Guideline Development Group, GDG), которая отвечала за создание рекомендаций на основе систематического обзора и оценки имеющихся результатов исследований. В качестве направления для поиска, обзора, обобщения и оценки исследовательских данных с использованием системы классификации рекомендаций, оценки, развития и оценивания (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE) на основе экспертного консенсуса были сформулированы семь вопросов PICO⁸. Затем результаты были проанализированы GDG для составления рекомендаций⁹. В руководстве mhGAP по борьбе с тревожными расстройствами рассматривается роль психологических вмешательств, фармакотерапии, управления стрессом, физических упражнений и междисциплинарной помощи взрослым с ГТР и паническим расстройством.

В руководстве рекомендуются краткосрочные структурированные психологические вмешательства, основанные на принципах когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), для взрослых с ГТР и/или паническим расстройством. Большинство имеющихся данных о психотерапии ГТР касаются КПТ, причем активно изучаются методы КПТ третьей волны. Результаты исследований указывают на то, что управляемая самопомощь, вероятно, будет более эффективной, чем неуправляемая, и что вмешательства, проводимые специалистами, скорее всего, будут более эффективны, чем те, которые предоставляются неспециалистами, в то время как различия между онлайн-терапией и очной терапией, а также между индивидуальными и групповыми моделями, по-видимому, минимальны или вообще отсутствуют.

В руководствах также рекомендуется использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при ГТР и паническом расстройстве, в то время как трициклические антидепрессанты (ТЦА) рекомендуются только при паническом расстройстве в тех случаях, когда СИОЗС недоступны. Между рассмотренными СИОЗС, включая циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин, не было выявлено специфических отличий с точки зрения эффективности и переносимости. Исследований по применению ТЦА у взрослых с ГТР было недостаточно, чтобы сделать какие-либо выводы.

Взрослым с ГТР и/или паническим расстройством также рекомендуются методы управления стрессом, включая релаксацию и/или тренинг осознанности, а также структурированные занятия физическими упражнениями. В руководстве не рекомендуется использовать бензодиазепины при лечении взрослых с ГТР и/или паническим расстройством. Эти препараты следует применять только при тяжелых, острых симптомах тревоги и только в качестве кратковременной меры (3–7 дней). Наконец, в руководстве рекомендуется рассмотреть возможности междисциплинарного взаимодействия для лечения взрослых с депрессией и/или тревожностью, отягощенных соматическими заболеваниями.

GDG выделила ряд ключевых соображений при подготовке этих рекомендаций. Во-первых, GDG подчеркивает, что процесс разработки клинических руководств ВОЗ не предполагает вынесения рекомендаций, охватывающих всю совокупность мероприятий, доказавших свою эффективность в данной области⁷. Вместо этого процесс фокусируется на областях или вмешательствах, где выявляются наиболее существенные противоречия. Таким образом, GDG отметила, что представленное руководство может содержать не всю информацию о различных вмешательствах, которые доказали свою эффективность при ГТР или паническом расстройстве.

Кроме того, GDG отмечает, что ограничением является тот факт, что большинство имеющихся данных получено в странах с высоким уровнем дохода, и подчеркивает необходимость более равномерного распределения финансирова-

ния исследований в странах с низким и средним уровнем дохода. Также в докладе GDG приведены данные о различных моделях оказания медицинской помощи, таких как совместное выполнение задач, обучение и супервизия в работе с неспециалистами, которые особенно подходят для этих стран. Однако GDG признает нехватку кадров, времени и возможностей для проведения определенных вмешательств, в частности, структурированных психологических вмешательств или моделей, основанных на междисциплинарном взаимодействии.

В-третьих, GDG отметила необходимость дальнейших исследований для изучения долгосрочного воздействия приведенных вмешательств на конкретные симптомы, общее функционирование и другие ключевые исходы, а также описала имеющиеся данные об уменьшении выраженности симптомов в среднесрочной и краткосрочной перспективе. В-четвертых, GDG особо отметила необходимость учитывать культурную вариативность и индивидуальные предпочтения при применении рекомендаций на практике. Например, GDG подчеркивает ценность физических упражнений в терапии тревожных расстройств в целом, но замечает, что здесь необходимо учитывать повседневные привычки пациентов,

например, в случаях, когда физические нагрузки уже являются частью их повседневной жизни (например, у фермеров, работников физического труда).

В-пятых, GDG делает акцент на необходимости проводить адекватное обучение с последующими супервизиями для неспециалистов, участвующих в оказании помощи в любом формате. В-шестых, GDG обсудила частое назначение бензодиазепинов при симптомах тревоги, особенно в учреждениях неспециализированной помощи, и подчеркнула риски, связанные с этими назначениями. Наконец, GDG описала важность адаптации этих мероприятий к конкретным условиям, включая использование инновационных и цифровых технологий.

На сегодняшний день не существует доказательных руководств по лечению распространенных тревожных расстройств в неспециализированных медицинских учреждениях, ориентированных на страны с низким и средним уровнем дохода. Обсуждаемые рекомендации были подготовлены для восполнения этого пробела и послужат основой для формирования нового модуля в Руководстве по вмешательствам mhGAP, инструменте, часто используемом для практической реализации руководящих принципов mhGAP. Потребуется обширная работа по наращиванию потенциала в различных странах для выполнения этих рекомендаций mhGAP и обеспечения эффективного лечения тревожных расстройств во всем мире.

Brandon Gray¹, Biksegn Asrat^{2,4}, Elaine Brohan¹, Neerja Chowdhury¹, Tarun Dua¹, Mark van Ommeren¹

¹Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²Department of Psychiatry, Medicine and Health Sciences, University of Gondar, Gondar, Ethiopia; ³UK Public Health Rapid Support Team, UK Health-Security Agency/London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; ⁴Centre for Global Mental Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Финансирование этой работы было предоставлено фондом Wellcome Trust. Только авторы несут ответственность за взгляды, выраженные в этом письме, и они необязательно отражают взгляды, решения или политику учреждений, с которыми они сотрудничают. Авторские права на эту статью принадлежат ВОЗ. Документ находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution IGO.

Перевод: Викторов Алексей Александрович, 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. Petagna M, Marley C, Guerra C et al. Community Ment Health J 2023;59:192-204.

3. Institute of Health Metrics and Evaluation. GBD results. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>.
4. Rehm J, Shield KD. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:10.
5. Konnopka A, König H. *Pharmacoeconomics* 2020;38:25-37.
6. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S et al. *Depress Anxiety* 2018;35:195-208.
7. World Health Organization. Handbook for guideline development.

- Geneva: World Health Organization, 2015.
 8. Guyatt GH., Oxman AD, Vist GE et al. *BMJ* 2008;336:924-6.
 9. World Health Organization. mhGAP Evidence Resource Center. www.who.int.
- DOI:10.1002/wps.21172

Генетика для психиатров: призыв к организации доступного образования в области психиатрической генетики

Education Committee, International Society of Psychiatric Genetics. Genetics for mental health clinicians: a call for a globally accessible and equitable psychiatric genetics education. *World Psychiatry*, 2024; 23 (1): 161-163. DOI:10.1002/wps.21173

В последние десятилетия сфера психиатрической генетики быстро развивалась, что привело к значительному прогрессу в нашем понимании генетической обусловленности психических расстройств. Десятки генов были связаны с нарушениями развития нервной системы (neurodevelopmental disorders, NDDs), и сотни генетических локусов были в значительной степени связаны с психическими заболеваниями и/или чертами характера (например, шизофренией, нейротизмом), что проливает свет на биологические процессы, лежащие в основе заболеваний и возможные подходы к этиотропной терапии¹. Несмотря на этот прогресс, во всем мире образование в области психиатрической генетики для специалистов в сфере психического здоровья остается фрагментарным и непоследовательным¹, что серьезно снижает качество медицинской помощи и возможности эффективно внедрения генетики в клиническую практику.

Прежде всего, базовое консультирование по генетическим факторам риска развития

многих психических расстройств – как часть более широкого психообразования – может помочь уменьшить стигматизацию, чувство вины и улучшить понимание природы психических заболеваний³. В свою очередь, это помогло бы пациентам и их семьям сосредоточиться на выявлении защитных факторов для противодействия генетическому риску, таких как улучшение сна, диеты и выполнение физических упражнений³. Эффективное консультирование может быть предоставлено практически в любых условиях без дополнительных ресурсов или технологий.

Наследственная природа заболевания выявляется у 25–40% пациентов с NDDs⁴. Для этой группы пациентов генетическая диагностика имеет хорошо зарекомендовавшие себя клинические преимущества, такие как установление окончательного диагноза после многих лет «диагностической одиссеи», с которой сталкиваются многие семьи; возможность более грамотного планирования семьи; улучшение понимания прогноза; предоставление возможностей для более раннего выявления и лечения нарушений развития нервной системы; предоставление доступа к релевантным клиническим исследованиям, сетям поддержки и другим семьям с аналогичными генетическими нарушениями⁴. Кроме того, с развитием методов генетической терапии в настоящее время существует возможность этиотропного лечения NDDs.

Специалисты в области психического здоровья также должны понимать основные принципы фармакогенетики (например, как генотип человека влияет на его реакцию на лекарства). Фармакогенетическое тестирование может позволить выбрать психиатрические препараты, которые имеют меньше побочных эффектов⁵. Например, фармакогенетическое тестирование на варианты HLA класса I помогает предотвратить серьезные кожные побочные реакции (например, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) у лиц, начинающих принимать карбамазепин или окскарбазепин⁵. Более того, недавнее

контролируемое кластерное рандомизированное перекрестное исследование продемонстрировало, что фармакогенетическая панель из 12 генов (включая гены печеночного фермента цитохрома P450, CYP2D6 и CYP2C19, которые отвечают за метаболизм большинства психотропных препаратов) позволила снизить частоту побочных реакций на лекарственные препараты в различных организациях и учреждениях европейской системы здравоохранения⁶.

Учитывая относительно низкую стоимость фармакогенетического тестирования и высокое бремя побочных эффектов психотропных препаратов, глобальное внедрение этой методики вполне вероятно. Широкое распространение психиатрического фармакогенетического образования может подготовить специалистов в области психического здоровья к более быстрому и эффективному внедрению фармакогенетического тестирования по мере расширения его доступности. Однако в образовательных инициативах необходимо будет подчеркнуть значительные различия в частоте аллелей фармакогенов между популяциями с разным происхождением, чтобы обеспечить соответствующую адаптацию клинических подходов⁶.

Более того, хотя полигенные оценки риска (polygenic risk scores, PGS) еще не прошли строгую валидацию для клинического применения при психических расстройствах, они обладают большим потенциалом в качестве будущего инструмента психиатрической помощи⁷. PGS – это показатель, представляющий собой комбинацию эффектов многочисленных распространенных генетических вариантов, ассоциированных со сложным признаком или заболеванием⁷. В психиатрии PGS изучаются сами по себе и в сочетании с другими факторами риска в качестве предикторов возникновения заболеваний, таких как шизофрения, в популяции с высоким риском психоза⁷. Несмотря на необходимость дальнейших исследований, человек уже может запросить собственные психиатрические PGS у компаний, предоставляющих услуги непосредственно потребителю, за относительно небольшую плату, что подчеркивает противоречие между клинической полезностью и прибыльностью метода. Так, 10% детских и подростковых психиатров, работающих в США, сообщают, что пациенты или члены их семей приносили им результаты PGS для интерпретации⁸.

Специалистам в области психического здоровья крайне важно иметь возможность консультировать пациентов по вопросам интерпретации психиатрических генетических тестов. Без достаточного образования и понимания существует значительный риск неправильного и вводящего в заблуждение толкования, как это произошло за последнее десятилетие с психиатрическим фармакогенетическим тестированием в Северной Америке. Отчасти из-за отсутствия курсов по фармакогенетике в психиатрическом образовании многие специалисты не могли в достаточной мере осознать ограничения (и потенциальный вред) результатов тестов, которые им приносили пациенты, пока в 2019 году Управление по контролю за продуктами и лекарственными

средствами не начало рассылать коммерческим лабораториям письма о просьбе прекратить эту вводящую в заблуждение маркетинговую практику. Если бы лаборатории продолжали практиковать подобное широко распространенное злоупотребление, это могло бы иметь серьезные последствия. Например, тестирование PGS у предварительно имплантированных эмбрионов (т.е. «полигенный скрининг эмбрионов») на психические и когнитивные особенности уже предлагается некоторыми частными компаниями без полного понимания последствий для индивида и общества. Процесс генетического отбора «желательных» психических черт, будь то с помощью PGS или иным образом, имеет темную историю, связанную с евгеническим движением, которое мотивировало человеческие злодеяния, включая Холокост. Многие профессиональные сообщества, в том числе и психиатрическое, выступили с заявлениями, призывающими к сдержанности и вдумчивости в применении подобных методов⁹. Принципиально важно, чтобы психиатры были достаточно образованы в области генетики, чтобы аккуратно подходить к клиническому тестированию, понимая, когда оно основано на фактических данных и клинически информативно (например, при диагностике NDDs), а когда оно может причинить вред (как, например, полигенный скрининг эмбрионов).

Как мы можем обеспечить инклюзивное образование в области психиатрической генетики для всех специалистов в области психического здоровья, а не только для психиатров в хорошо обеспеченных ресурсами учреждениях? Мы можем начать с использования существующих высококачественных бесплатных онлайн-ресурсов, таких как Национальная учебная программа по неврологии (<https://nncionline.org>), которая предлагает интерактивные учебные модули по генетическому тестированию в диагностике NDDs и фармакогенетике. Другие доступные ресурсы включают простое для понимания анимационное видео о генетике аутизма (www.precisionmedicineinautism.org) и комплексные ресурсы Национального института исследований генома человека (www.genome.gov). Кроме того, изучение психиатрического генетического консультирования по «модели банки (jar model)» (<https://genomicare.ca>) может помочь клиницистам эффективно интегрировать генетическое консультирование в свою практику³.

В конечном счете, медицинское образование должно побуждать врачей к самообразованию для оказания более ка-

чественной помощью. В соответствии с принципами психиатрического генетического консультирования мы должны стремиться донести основополагающие знания о наследственности психических заболеваний до всех клиницистов, уменьшая стигматизацию и неправильные представления, одновременно давая пациентам возможность вести полноценную жизнь. Это призыв к действию для нашего сообщества сотрудничать и стремиться к доступному и инклюзивному образованию в области психиатрической генетики.

Комитет по образованию Международного общества психиатрической генетики (ISPG)

Комитет по образованию ISPG включает: M. Alnor (Саудовская Аравия), A.D. Besterman (США), M. Castaño (Колумбия), L. DeLisi (США), D.E. Grice (США), F.W. Lohoff (США), C. Middeldorp (Нидерланды), D. Moreno-De-Luca (Канада), D. Quattrone (Великобритания), J.I. Nurnberger Jr (США), E. Nurmi (США), D.A. Ross (Канада), T. Soda (США), T.G. Schulze (Германия), B. Trost (Канада), E. Vilella (Испания), C.X. Yap (Австралия) and G. Zai (Канада).

Перевод: Викторов Алексей Александрович, г. Санкт-Петербург

Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

Библиография

1. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O et al. *World Psychiatry* 2023;22:4-24
2. Johnson DL, Korf BR, Ascurra M et al. In: Kumar D (ed). *Genomic medicine skills and competencies*. London: Academic Press, 2022:131-9.
3. Austin JC. *Cold Spring Harb* 2020;10:a036608
4. Besterman AD, Moreno-De-Luca D, Nurnberger JI Jr. *JAMA Psychiatry* 2019; 76:231-2.
5. Pirmohamed M. *Nat Rev Genet* 2023;24:350-62
6. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE et al. *Lancet* 2023;401:347-56.
7. Murray GK, Lin T, Austin J et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:210-9.
8. Pereira S, Muñoz KA, Small BJ et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2022;189:293-302.
9. Lencz T, Sabatello M, Docherty A et al. *Lancet Psychiatry* 2022;9:838-44.

DOI:10.1002/wps.21173

Динамическая парадигма болезни в психопатологии

G. Stanghellini. *The dynamic paradigm of illness in psychopathology. World Psychiatry, 2024; 23 (1):163-164.*
DOI:10.1002/wps.21175

Медицинская мысль колеблется между двумя представлениями о болезни. Согласно первому, болезнь входит в организм или покидает его, как через дверь, либо добавляя что-то, чего там быть не должно, либо удаляя что-то, что должно там быть. Инфекция – это парадигма болезни как патогенного дополнения; кровотечение – это парадигма болезни как патогенного удаления чего-то необходимого. Такое представление о болезни, называемое «онтологическим»¹, в некоторой степени обнадеживает: то, что организм потерял, может быть восстановлено, а то, что в него вошло, может быть удалено.

Другое представление о болезни называется «динамическим»¹. Согласно этой точке зрения, болезнь – это не случайность, которая приходит извне и нарушает состояние равновесия здорового в остальном организма. Люди – по своей природе уязвимые существа, которые заболевают, когда неадекватно реагируют на то, что воспринимают как угрозу нестабильному и уязвимому равновесию, характеризующему их состояние. Эта угроза обязательно должна быть объективно вредной сущностью; достаточно, чтобы она субъективно переживалась как таковая.

Существуют ли веские аргументы в поддержку динамической парадигмы? Современные исследования в области клинической феноменологии апеллируют к понятию «принятия позиции другого», чтобы обеспечить основу для исследования попыток человека исцелиться как фундаментального компонента диалектики формирования симптомов². Психотические симптомы, например, понимаются как выражение усилий человека осмыслить «странные» переживания себя и мира. Эти сверхъестественные переживания и ресурсы пациента, которое позволяют с ними справиться, сталкиваются друг с другом. Проявление и течение болезни можно понимать как результат усилий человека по борьбе с экзистенциальными вызовами или адаптации к ним, связанных с появлением вышеупомянутых сверхъестественных переживаний себя и окружающего³.

Такой подход потенциально может помочь справиться с часто игнорируемыми тревожными переживаниями, не ставя под угрозу эпистемологическую свободу личности. Распознавание психопатологических состояний с точки зрения динамической репрезентации болезни является ключом к радикальному расширению гуманистического взгляда на

психические расстройства и в целом на состояние человека. Такая точка зрения помогает осмыслить уязвимость к психическим расстройствам как неотъемлемое свойство человека. Люди, страдающие психиатрическими симптомами, могут быть ближе, чем мы, к сути человеческого существования⁴. С этой точки зрения любое исследование психопатологических симптомов становится исследованием их значений и попыткой ответить на вопрос «Что значит быть человеком?». Наши исследования в области психопатологии могут стать средством изучения сути человеческого существования. Такое динамическое представление о психиатрических симптомах может быть интегрировано в новое медицинское, антропологическое, технологическое и социально-политическое понимание психопатологии.

Должны ли мы предполагать, что сверхъестественные переживания себя и мира присущи всем или, по крайней мере, большинству людей? Дело не в том, способен ли человек на внешнее стрессовое событие возникновению этих переживаний – это следует считать фактом. Вопрос в том, возникают ли эти переживания из-за уязвимости, присущей человеческому бытию. С этой точки зрения то, что приходит извне, в лучшем случае является *поводом* для проявления патологии, но не ее *причиной*.

Есть ли какие-либо доказательства того, что возникающие время от времени переживания нереальности себя, собственного тела и мира являются общими для большинства людей? Мы могли бы предварительно сослаться на два вида «доказательств»: одно получено из психопатологических исследований, а другое можно было бы назвать «культурным». Что касается первого, эпидемиологические исследования подтверждают, что кратковременные переживания деперсонализации/дереализации довольно часто встречаются среди населения в целом⁵ и распространены среди подростков без психиатрического диагноза⁶. Можно предположить, что ощущение нереальности, отрезанности от мира; отстраненности от себя, своих мыслей и воспоминаний; видение себя со стороны, ощущение себя «автоматом», несмотря на некоторую окраску «странности», являются «квазифизиологическими» переживаниями.

Что касается «культурных» свидетельств, то в философской, антропологической и духовной литературе распространенным аргументом является то, что состояние человека является «произведением неопределенности природы»⁷. «Нет утверждения более доказанного, чем то, что Вселенная является порождением хаоса, жизнь – ее эпифеноменом, а человек – случайностью»⁸. Чтобы защитить себя от беспокойства, которое приходит с осознанием собственной внутренней уязвимости, мы ищем убежища в нашей социальной идентичности и убеждениях, основанных на здоровом смысле. Но эти защитные «укрытия» ненадежны.

Острое осознание нашей уязвимости обычно возникает во время *пограничных ситуаций*, которые могут иметь место в повседневной жизни⁹. Это ситуации, в которых «укрытие» повседневности и допущений здравого смысла оказывается под угрозой. Наше базовое доверие разрушается. Во время этих пограничных ситуаций мы испытываем основные человеческие «тревоги», например, неизбежность чувства вины, неизбежность свободы, хрупкость нашего тела, одиночество нашего существования, головокружительное ощущение нереальности и бессмысленности происходящего. Эти чувства могут выбивать из колеи некоторых людей, вырывая их из убежища здравого смысла, идентификаций и социальных связей. Могут возникать состояния деперсонализации и дереализации наряду с общим состоянием замешательства, из которого могут возникать как психопатологические симптомы, так и возможности личностного роста.

С этической точки зрения, только если мы рассматриваем такие переживания и сопутствующие им экзистенциальные вопросы как неотъемлемую часть человеческого состояния, мы можем относиться к ним с должным уважением, а не просто стремиться устранить их, как устранили бы что-то античеловечное.

Помощь, с этой динамической точки зрения, предполагает поддержку в поиске смыслов. Клиницист, как эксперт по ситуациям, ограничивающим возможности человека, подобен гиду, который помогает пациенту найти новое равновесие в его/ее экзистенциальных головоломках. Терапевтическое вмешательство направлено не на устранение этих загадок, которые присущи человеку по его природе, а на то, чтобы помочь пациенту осознать экзистенциальный смысл своих сверхъестественных переживаний, достичь осознания своих «убежищ» и конкретных «пограничных ситуаций» и взять на себя ответственность за свой выбор.

Это видение также может обновить наше восприятие выздоровления: оно становится не просто устранением симптомов, а достижением нового и более эффективного динамического равновесия в уязвимом состоянии человека, модулирующего интенсивность тревожных переживаний и делающего их более редкими, что облегчает экзистенциальные проблемы.

Эта концепция, безусловно, оптимистична, но ее достоинством является то, что она способствует более сбалансированному взгляду на лечение. Представление о том, что пациенты пассивно подавлены болезнью, может способствовать установлению асимметричных отношений, ограничивая нашу возможность обмена мнениями с точки зрения другого человека, искажая наше понимание его/ее внутреннего мира и загоняя нас в тупик нашей ограниченной профессиональной перспективы. Напротив, динамический взгляд может помочь установить более сбалансированные отношения, основанные на поддержке, которую клиницист оказывает пациенту в его собственных усилиях по самоисцелению, основанному на самопонимании.

Giovanni Stanghellini

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy; Centro de Estudios de Fenomenologia y Psiquiatria, Universidad «Diego Portales», Santiago, Chile

Перевод: Викторов Алексей Александрович, г. Москва
Редактура: Шишкова Татьяна Игоревна, г. Москва

Библиография

1. Canguilhem G. *Écrits de médecine et de philosophie*. Paris: Vrin, 2021.
2. Stanghellini G, Aragona M, Gilardi L et al. *Philosoph Psychol* 2023;36:1261-86.
3. Binswanger L. *Über Ideenflucht*. Zürich: Orell Füssli, 1933.
4. Ritunano R, Stanghellini G, Broome MR. *World Psychiatry* 2021;20:304-6.
5. Hunter EC, Sierra M, David AS. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:9-18.
6. Fagioli F, Dell'Erba A, Migliorini V et al. *Compr Psychiatry* 2015;59:68-72.
7. Pico della Mirandola G. *De hominis dignitate*. Firenze: Vallecchi, 1942.
8. Caraco A. *Bréviaire du chaos*. Lausanne: L'Age de l'Homme, 1982.
9. Fuchs T. *Psychopathology* 2013;46:301-8.

DOI:10.1002/wps.21175

План деятельности WPA на 2023–2026 годы

D. Wasserman. The WPA Action Plan 2023-2026. *World Psychiatry*. 2024; 23 (1):165-166. DOI:10.1002/wps.21185

В соответствии с основными принципами Ассоциации, План деятельности WPA на 2023–2026 годы направлен на улучшение психического и физического благополучия пациентов, имеющих психические расстройства, специалистов, работающих в сфере психического здоровья, и широкой общественности. Согласно статистическим данным, каждый восьмой человек в мире страдает психическим расстройством¹. Эти данные подчеркивают необходимость постоянного улучшения методов профилактики и лечения этих расстройств. Вызывает беспокойство тот факт, что, несмотря на масштабы проблемы, государственные расходы на охрану психического здоровья остаются несоизмеримо низкими^{2,3}, что говорит о недооценке острой необходимости вмешательства и реформ.

Зонтичный обзор и метааналитическая оценка 102 мета-анализов, включавших 3782 рандомизированных контролируемых исследования с участием 650 514 взрослых пациентов, которые получали психотерапевтическую или фармакологическую помощь для лечения наиболее распространенных психических расстройств, показали, что размеры эффекта от лечения, по-видимому, невелики и находятся на плато, что указывает на потенциальный «эффект потолка» в нынешних условиях исследований⁴. Требуется изменение основных подходов в методологии исследований, а также разработка новых методов для улучшения психического здоровья через лечение и профилактику. Однако поиск, разработка и одобрение новых методов лечения и профилактики занимают много времени. В настоящее время необходимо акцентировать внимание на внедрении уже существующих научно обоснованных и эффективных методов лечения и профилактики.

Для достижения этой цели в Плате деятельности WPA на 2023–2026 годы определены следующие действия: внедрение методов лечения с доказанной эффективностью, профилактика и здоровый образ жизни, научные исследования и коммуникация. В данном тексте мы сосредоточимся на внедрении методов лечения с доказанной эффективностью, профилактики и поощрении здорового образа жизни.

Для всех психических расстройств доступны методы лечения с доказанной эффективностью, включая некоторые виды психотерапии и фармакотерапии, а также их комбинации с психосоциальными мерами, которые улучшают психическое здоровье пациентов с различными расстройствами. Несмотря на свою важность для развития медицинских знаний, научные работы могут стать проблемой для врачей ввиду того, что для их понимания требуется определенный уровень знаний, что может сделать их недоступными для врачей, оказывающих помощь пациентам на передовой и испытывающих нехватку времени. Необходимо устранить разрыв между академическими исследованиями и клинической практикой. Мы должны разработать систему, которая будет информировать врачей о последних результатах, позволяя им выявлять и внедрять передовую практику. Такая система позволит пациентам получать медицинскую помощь, основанную на самых последних и актуальных данных, что повысит общее качество лечения. Для систематического внедрения как существующих, так и новых терапевтических методов, WPA представляет инициативу «Уголок специалистов: достижения науки и их применение в клинической практике».

«Уголок специалистов» будет служить центром для общения достижений в области клинической психиатрии, общественного психического здоровья и этики при одновременном поощрении разнообразия и инклюзивности. Эта платформа, предназначенная для клиницистов, будет содержать онлайн-вебинары с опытными специалистами, которые представят самые современные методы лечения и результаты своей клинической работы. Будут представлены мнения относительно диагностики, лечения и реабилитации пациентов с различными психическими расстройствами,

включая психотические расстройства, аффективные расстройства, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, синдром дефицита внимания/гиперактивности, аутизм и расстройства пищевого поведения. Также будут затронуты такие темы, как психическое здоровье в кризисных ситуациях, практическое применение цифровых технологий в психиатрии и этические аспекты в повседневной жизни.

Ведущие специалисты по различным психическим расстройствам, ответственные за вебинары или циклы вебинаров, назначат группу коллег из разных стран для представления темы с всех имеющихся точек зрения с целью продемонстрировать пробелы в исследованиях, их доступность и возможность адаптации существующих материалов к различным культурным условиям. Информация, полученная на вебинарах, будет обобщена и представлена в доступной форме для использования в качестве обучающего материала для пациентов, их семей и медицинского персонала. Этот подход способствует соблюдению рекомендаций по лечению и внедрению передовых методов практики. Все вебинары, а также связанные с ними материалы будут размещены на веб-сайте WPA.

Профилактика психических расстройств имеет важное значение для укрепления психического благополучия и снижения риска рецидивов и требует системного внедрения как на местном, так и на национальном уровнях⁵. Значительно улучшить результаты в области психического здоровья помогут научно обоснованные профилактические стратегии, используемые на ранних этапах^{6,7}. Благодаря скоординированным усилиям мы можем создать более устойчивые сообщества и снизить общее бремя психических расстройств.

Хотя имеются доказательства того, что здоровый образ жизни укрепляет общее состояние здоровья, также выявляется все больше доказательств его влияния на психическое здоровье различных групп населения. Такие виды деятельности, как физические упражнения, сбалансированное питание и соблюдение гигиены сна, оказывают положительное влияние на психическое благополучие⁸⁻¹⁰. Следование гигиене сна существенно улучшает психическое состояние, способствуя восстановлению и поддержанию циркадных ритмов¹¹. Здоровое питание с избытком необходимых питательных веществ играет ключевую роль в поддержании здоровья мозга и общего психического благополучия⁹. Регулярные занятия физическими упражнениями ассоциированы с улучшением настроения, снижением уровня тревожности и повышением когнитивных функций⁸. Включение этих здоровых привычек в жизнь может дополнить и усилить действие фармакотерапии и психотерапевтических сессий.

Общественность все шире признает важность здорового образа жизни. В настоящее время все больше людей регулярно занимаются физическими упражнениями и активно стремятся к здоровому образу жизни. Хотя многие признают важность здорового образа жизни, его полезное влияние на психическое здоровье остается недостаточно изученным в психиатрии¹²⁻¹⁵. Часто такая разобщенность между пациентами объясняется тем, что многие не знают, как правильно вести здоровый образ жизни. Многие не видели реальных примеров в своем окружении, которые показывали бы, как включить физическую активность, правильное питание и гигиену сна в повседневную жизнь. Таким образом, основной упор в Плате деятельности WPA на 2023–2026 годы сделан на повышение внимания к физической активности, правильному питанию и соблюдению гигиены сна среди пациентов и персонала психиатрических клиник.

Для информирования о важности ежедневной физической активности и правильного питания сотрудников психиатрических клиник и пациентов были подготовлены три

видео. Эти видео, разработанные в Каролинском институте в Стокгольме, содержат указания и рекомендации по включению упражнений различной интенсивности, выполняемых в течение 3–5 минут, в ежедневный распорядок дня. Вовлечение сотрудников и пациентов психиатрических клиник в совместную физическую активность может способствовать укреплению взаимоотношений, обмену опытом, улучшению коммуникации, развитию эмпатии, сглаживанию иерархичности и общему улучшению физического и психического состояния.

Университет Кампании в Неаполе выпустил три видео о питании для подростков и молодежи, в которых представлены диалоги, способствующие повышению осведомленности о здоровом питании, а также двухминутное резюме пищевых привычек, способствующих психическому благополучию.

Снятые видео будут размещены на сайте WPA в разделе о здоровом образе жизни, что сделает их доступными для коллег по всему миру. Эти материалы будут доступны для скачивания и использования в повседневной работе психиатрами. Мы призываем членов Комитета из всех стран делиться короткими видео, в которых они рассказывают о своих инициативах по популяризации здорового образа жизни среди пациентов психиатрических клиник. Эта инициатива направлена на расширение сотрудничества, повышение межкультурной восприимчивости и инклюзивности среди всех обществ – членов WPA.

В 2015 году Организация Объединенных Наций представила Цели устойчивого развития в качестве глобального плана по обеспечению процветания, экологической устойчивости и мира до 2030 года. Цель Плана деятельности WPA на период с 2023 по 2026 год состоит в улучшении психического здоровья всего мирового сообщества путем достижения значительных прогрессов в области психиатрии и общественного психического здоровья в ближайшие годы. В Плате подчеркивается необходимость учитывать вопросы психического благополучия во всех аспектах общественной жизни, таких как образование, санитария, доступ к чистой воде, улучшение условий труда и сокращение социальных неравенств.

WPA стремится к успеху и жаждет стать ведущим катализатором в создании глобального сообщества, где забота о психическом здоровье не ограничивается лишь медицин-

скими и психиатрическими аспектами, а становится неотъемлемой частью общественной структуры. Ассоциация стремится вдохновлять другие секторы на сотрудничество между собой, акцентируя важность психического здоровья как основы устойчивых отношений, процветания общества, улучшения результатов всех усилий и создания более светлого будущего для всех.

Danuta Wasserman

WPA President

Перевод: Исакулян Елизавета Леоновна, г. Москва
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange. Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation, 2021.
2. Vigo DV, Kestel D, Pendakur K et al. *Lancet Public Health* 2019;4:e89-96.
3. Rajkumar RP. *Cureus* 2022;14:e28284.
4. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. *World Psychiatry* 2022;21:133-45.
5. Saxena S, Jané-Llopis E, Hosman C. *World Psychiatry* 2006;5:5-14.
6. Raghavan R, Bright CL, Shadoin AL. *Implement Sci* 2008;3:1-9.
7. Keynejad R, Spagnolo J, Thornicroft G. *BMJ Mental Health* 2021;24:124-30.
8. Wasserman D. *Acta Paediatr* 2019;108:984-5.
9. Firth J, Marx W, Dash S et al. *Psychosom Med* 2019;81:265-80.
10. Liu Y, Zhang Q, Jiang F et al. *Front Psychiatry* 2022;13:919176.
11. Scott AJ, Webb TL, Martyn-St. James M et al. *Sleep Med Rev* 2021;60:101556.
12. Wasserman D. *World Psychiatry* 2021;20:309-10.
13. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
14. Wasserman D. *World Psychiatry* 2023;22:343-4.
15. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.

DOI:10.1002/wps.21185

Один мир, одна профессия – психиатрия

S. Levin. One world, one profession: psychiatry. *World Psychiatry*. 2024; 23 (1):166-167. DOI:10.1002/wps.21184

Для меня большая честь взять на себя обязанности генерального секретаря Всемирной психиатрической ассоциации (WPA), и я рад еще более тесному сотрудничеству с коллегами и друзьями, с которыми за последнее десятилетие я познакомился в качестве главного исполнительного директора (СЕО) и медицинского директора Американской психиатрической ассоциации (АРА).

В мае 2024 года я покидаю АРА, но моя страсть и приверженность нашей работе в поддержку пациентов и профессии, а также нашей общей цели сделать мир более психически здоровым остаются неизменно сильными. Я не могу представить лучшего места, чем WPA, для продолжения того, что стало делом моей жизни.

Одновременно я взволнован и смущен возможностью играть непосредственную роль в оказании помощи WPA в достижении ее миссии. За время моего пребывания на посту генерального директора АРА я воочию убедился в невероятных успехах, которых можно добиться благодаря надежным инвестициям в образование и сотрудничество между психиатрическими группами и нашими партнерами в области охраны психического здоровья. Психическое здоровье безгранично, а проблемы, с которыми мы сталкиваемся, разнообразны и сложны. Однако, вооружившись всеобъемлющим Планом деятельности^{1,2}, мы хорошо подготовлены к решению этих проблем и готовы оказать долгосрочное

влияние на область психиатрии и психического здоровья во всем мире.

У меня довольно однозначное видение этой роли – опираясь на огромный базис успеха, достигнутого WPA за последние 50 лет, я бы хотел продолжать идти по пути объединения психиатрических ассоциаций по всему миру для совместной работы.

Я рассматриваю WPA как объединяющую силу для нашей профессии. Наша коллаборация членов, партнеров и организаций по всему миру поистине невероятна и является одной из самых сильных сторон нашей ассоциации. Я предан укреплению прочных связей, содействию содержательным дискуссиям и созданию платформ, которые позволяют нам обмениваться знаниями, опытом и передовой практикой. С помощью конференций, совещаний и передовых коммуникационных платформ мы создадим единую глобальную сеть, ориентированную на укрепление психического здоровья.

Сотрудничество как внутри нашей профессии, так и за ее пределами является ключом к нашему успеху. Оказывать всестороннюю помощь и поддержку нам позволят партнерские отношения с профессиональными ассоциациями и неправительственными организациями. Развивая эти отношения, мы будем способствовать внедрению междисциплинарного подхода к охране психического здоровья, необходимого для решения задач нашего настоящего и будущего.

Сотрудничество также помогает нам максимально эффективно использовать наши ресурсы и наш опыт в широком масштабе.

Мы увидели острую необходимость в сотрудничестве во время пандемии COVID-19, когда ресурсы и кадры были напряжены до предела даже в странах с высоким уровнем дохода, которые обычно не испытывают дефицита, привычного для стран со средним и низким уровнем дохода. Это показало, что такие страны, как США, могут учиться у наших коллег из стран с низким уровнем дохода и что международное сотрудничество необходимо для того, чтобы наша профессия прогрессировала и мы были готовы к «следующему COVID».

В WPA мы должны убедиться, что психиатры по всему миру располагают инструментами, необходимыми им для успешной деятельности, и способствовать обмену знаниями, идеями и ресурсами, которые являются основой профессионального сотрудничества в рамках нашей дисциплины. Мы должны обеспечить, чтобы все члены WPA имели возможность и средства для поездок на заседания WPA и участия в них. Именно на таких мероприятиях налаживаются прочные партнерские отношения между психиатрами всего мира. Для членов из некоторых стран поездка на Всемирный конгресс сопряжена с трудностями, а порой и с непомерно высокими расходами. У этих членов есть желание, но WPA должна убедиться, что у каждого желающего также есть средства принять участие, использовать свой голос и оставить свой след в ассоциации.

Во время моего пребывания на посту генерального секретаря я надеюсь начать дискуссию о ценности членства в WPA. Даем ли мы нашим членам то, в чем они нуждаются и чего хотят? И какой ценой? Если мы сможем ответить на эти вопросы и продемонстрировать огромную ценность членства в WPA, то я верю, что мы увидим, как наша ассоциация будет расти и станет по-настоящему отражать многообразие мира, в котором мы живем.

Приверженность инновациям в наших встречах, публикациях и образовательном контенте также является ключом к повышению ценности членства в WPA и дальнейшему росту нашей ассоциации. Одним из основных элементов нашей миссии является образование. WPA всегда продвигала огромную работу по обеспечению того, чтобы наши учебные материалы были доступными, увлекательными и полезными для наших членов³⁻⁵. Мы можем продолжить преуспевать, используя цифровые платформы для улучшения опыта наших членов и распространения этих знаний в более широком масштабе.

Являясь консолидатором мировой психиатрии, WPA также служит важным центром распространения новостей, ис-

следований и ресурсов среди лидеров в области психического здоровья по всему миру. Как генеральный секретарь я хотел бы, чтобы мы повысили значимость работы и мнения наших коллег из небольших, менее обеспеченных ресурсами стран. Ежедневно наши коллеги из разных стран сталкиваются на своей родине с особо трудными задачами и предлагают новые способы их решения. Нам всем есть чему поучиться друг у друга, в связи с чем организация платформы для обмена опытом пойдет только на пользу нашей профессии. Ключевыми факторами в обеспечении этих усилий, которые действительно могут повысить доверие к нашим опубликованным работам, являются достоверность, организованность и уверенность в точной атрибуции.

Как генеральный секретарь я считаю своей обязанностью учитывать мнения наших отдельных членов, а также наших сообществ-членов в интересах WPA и, в конечном счете, наших пациентов и профессии в целом. Я всегда буду полагаться на опыт и увлеченность наших членов, и я рассчитываю на их сотрудничество и плодотворную работу во имя достижения общего видения более психически здорового мира.

Несмотря на различия в нашем происхождении и культуре, все психиатры действительно стремятся помогать человечеству. Вместе у нас имеется достаточно ресурсов, знаний и навыков для достижения общих целей. Мы все являемся частью одного мира и одной профессии, и если психиатры смогут объединиться и быть единогласными, то нет предела тому, чего мы можем достичь.

Saul Levin

WPA Secretary General

Перевод: Исакулян Елизавета Левоновна, г. Москва
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
2. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.
3. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
4. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
5. Ng RMK. *World Psychiatry* 2023;22:346-7.

DOI:10.1002/wps.21184

План действий секретариата WPA по проведению научных конференций (2023–2026)

E.H. Pi. Action Plan of the WPA Secretary for Scientific Meetings (2023-2026). *World Psychiatry*. 2024;23(1):167-168. DOI:10.1002/wps.21178

Кажется, сейчас подходящее время поразмышлять обо всем, чего достигла WPA в области научных встреч за последние три года. С самого начала этого трехлетнего периода (2020–2023) пандемия COVID-19 нарушила организацию медицинских конференций по всему миру. Тем не менее, WPA прилагала усилия и добилась прогресса в проведении высококачественных научных встреч^{1,2}. С 2021 года ассоциация создала современную платформу для виртуальных научных мероприятий с целью предоставления мировому психиатрическому сообществу новейшей информации о последних достижениях в области психического здоровья. Это побудило национальные психиатрические общества объединиться, продолжать налаживать связи друг с другом, вместе создавать новые возможности и позволить тысячам психиатров и других специалистов в области психического здоровья участвовать в научной деятельности. WPA не поддалась «уста-

лости от пандемии» и не свернула с пути, а двинулась вперед. В то время как мир открывался и ограничения на поездки постепенно снимались по всему миру, ассоциация успешно возобновила очные встречи. Мы гордимся этими достижениями, и мы не смогли бы достичь их без сильной приверженности организаторов всех мероприятий, включая национальные психиатрические общества и научные секции. Кроме того, мы глубоко признательны Постоянному комитету научных совещаний и Исполнительному комитету за вклад в быстрое рассмотрение и одобрение предложенных совещаний, и мы признательны за постоянную, последовательную и превосходную поддержку со стороны Секретариата WPA.

В течение трехлетнего периода 2020–2023 годов было организовано в общей сложности 17 научных совещаний WPA, в том числе четыре Всемирных конгресса (два в Азии/Океании, один в Америке и один в Европе), пять ре-

гиональных конгрессов (два в Европе, два в Азии/Океании и один в Африке/Ближнем Востоке) и восемь тематических конгрессов (три в Европе, два в Азии/Океании, один в Америке и два в Африке/Ближнем Востоке)^{3,4}.

Всемирный конгресс психиатров 2023 года на тему «Психиатрия: современные знания и перспективы действий» успешно прошел в Вене, Австрия, с 28 сентября по 1 октября 2023 года. Выдающийся вклад, внесенный национальными психиатрическими обществами и коллегами со всех континентов, очень помог нам в составлении программы конгресса. Был предоставлен широкий спектр пленарных заседаний, панелей, симпозиумов, специальных сессий, проектных сессий, киносессий и многого другого. Тысячи психиатров и других специалистов в области психического здоровья со всего мира собрались вместе, чтобы стать свидетелями передовых исследований в области психического здоровья. Активное участие во Всемирном конгрессе 2023 года всего мира сделало это событие приятным и запоминающимся национальным обществом ВПА, Австрийским обществом психиатрии, психотерапии и психосоматики. В настоящее время ВПА призывает национальные общества рассмотреть возможность организации Всемирного конгресса, регионального конгресса или тематического конгресса в трехлетний период 2023–2026 годов. Вся соответствующую информацию и документы можно загрузить непосредственно с веб-сайта ВПА (www.wpanet.org/contact-forms). Пожалуйста, свяжитесь с нами или с Секретариатом ВПА по адресу wpasecretariat@wpanet.org для получения дополнительной информации, в том числе о том, как спланировать и организовать научное мероприятие ВПА.

На трехлетний период 2023–2026 годов План действий секретариата ВПА по научным встречам включает: а) работу с Исполнительным комитетом и Секретариатом по надзору и координации всех официальных научных совещаний ВПА, а также управлению подачами заявок на собрания, совместно спонсируемые ВПА; б) сохранение ответственности за разработку предложений по проведению Всемирных конгрессов психиатрии и других научных собраний ВПА в соответствии с политикой ассоциации; в) помощь во всех аспектах организации всемирных конгрессов и других научных встреч ВПА⁴.

Целями WPA для научных встреч в трехлетний период являются: а) расширение обмена информацией между психиатрами из разных частей мира, включая создание сетей, обучение и наставничество молодых психиатров; б) содействие образованию всех категорий работников в области психического здоровья путем предоставления современной научной информации; в) расширение обмена и сотрудничества между психиатрами и их сообществом, профессионалами, правительством и партнерами по развитию во всех частях мира; в) стимулирование совместных исследований путем объединения психиатров и других лиц, заинтересованных в исследованиях, из разных частей мира; г) укрепление связей между национальными обществами ВПА, а также между ВПА и международными и региональными организациями в области психиатрии; д) повышение узна-

ваемости психиатрии на национальном и международном уровне; е) вклад в финансирование ВПА.

Постоянный комитет научных совещаний ВПА продолжит реализацию и совершенствование задач и функций ВПА путем: а) дальнейшего повышения качества научных совещаний ВПА за счет новейших презентаций; б) работы в тесном сотрудничестве с секретарем ВПА по образованию и публикациям, а также с генеральным секретарем ВПА над предоставлением зачетных единиц непрерывного медицинского образования для собраний ВПА; в) работы в тесном сотрудничестве с секретарем ВПА по финансам над улучшением финансовых доходов и стабильности ВПА; г) увеличения количества встреч, спонсируемых ВПА, для участия всех четырех регионов и 18 зон Ассоциации, охватывая страны с высоким, средним и низким уровнем дохода; д) распространения информации, знаний, образовательных программ и опыта во всех регионах ВПА; е) сосредоточения внимания на научно обоснованных знаниях посредством презентаций, ориентированных на исследования и образование; ж) решения проблем психического здоровья в эпоху после COVID-19.

Подводя итог, оглядываясь назад на последние три года, мы можем констатировать, что ВПА преодолела беспрецедентные проблемы и препятствия того периода. Конечно, ВПА приспособится к любой будущей «нормальности», с которой мы столкнемся в «постпандемическую» эпоху⁵. Мы верим, что будущие научные конференции ВПА укрепят уникальные связи наших национальных обществ и активизируют их деятельность в ближайшие годы. Мы уверены, что, воспользовавшись этими возможностями, приняв глобальные действия и обеспечив тесное международное сотрудничество, мы будем двигаться вперед, сохраняя динамику до 2024 года, и далее, чтобы продолжать определять и формировать будущее психиатрии⁶⁻⁸.

Edmond H. Pi

WPA Secretary for Scientific Meetings

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
2. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:477-8.
3. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:162-3.
4. Pi EH. *World Psychiatry* 2023;22:345-6.
5. Stewart DE, Wasserman D, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2023;22:342-3.
6. Wasserman D, Arango D, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
8. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.

DOI:10.1002/wps.21178

Секция ВПА по перинатальной психиатрии и психическому здоровью младенцев: отчет о недавней деятельности

M. Keren, G. Apter. WPA Section on Perinatal Psychiatry and Infant Mental Health: a report on recent activities. *World Psychiatry*. 2024;23(1):168-169. DOI:10.1002/wps.21179

Сфера перинатальной психиатрии и психического здоровья младенцев объединяет психиатрию взрослых, родителей и детей и включает в себя развивающееся направление психопатологии развития^{1,2}. Младенцы рождаются с особенностями, проявляющимися уже при

рождении и в перинатальном периоде, когда происходит сложное эмоциональное общение с опекунами. Рост числа исследований в областях эпигенетики и взаимодействия воспитания и природы показывает важность внутриутробного гестационного развития и того, что можно назвать

«вторым гестационным периодом», то есть первыми послеродовыми девятью месяцами жизни, в течение которых происходит интенсивное моделирование структур мозга. Этот период «рождает» ребенка, способного к вторичной интересубъективности, выражению эмоций, а также к установлению отношений, базирующихся на интерактивных основах и кирпичиках, предоставленных окружающей средой.

Таким образом, к концу первого года жизни формируются паттерны привязанности, которые основываются на главных этапах развития и зависят от них. Поэтому неудивительно, что многочисленные воздействия «окружающей среды», в том числе токсичные вещества и стрессоры, могут негативно влиять как на младенческое, так и на интерактивное развитие. К таким негативным воздействиям относятся хаотичный, пренебрежительный или искаженный тип ухода за ребенком, связанный с родительской психопатологией, который постоянно подрывает способность к чувствительному скоординированному регулированию стресса младенца. Следовательно, негативные и искаженные взаимодействия, лишённые взаимности и синхронности, приведут к дезорганизованным паттернам привязанности, создадут предпосылки для высокого риска проблем с психическим здоровьем и неблагоприятного эмоционального развития³.

Малоизвестным фактом является то, что частота возникновения проблем с психическим здоровьем у маленьких детей сопоставима с частотой среди детей старшего возраста и подростков⁴ (от 10 до 20%). Очень ранние (от рождения до 3 лет) проблемы психического здоровья часто остаются невыявленными и нелечеными. Эта недостаточная осведомленность вызывает особую тревогу, поскольку мы знаем, насколько быстрым, но в то же время пластичным и обратимым может быть воздействие неблагоприятных событий на мозг младенцев^{5,6}. Эффективная терапия в данном случае отличается от лечения детей старшего возраста и должна включать участие как самого ребенка, так и взрослых, осуществляющих уход за ним, что показывает необходимость совместной работы детских и взрослых врачей, педиатров и других медицинских и социальных служб.

Иллюстрируя этот широкий спектр клинических тем и в соответствии с Планом действий ВПА на 2020–2023⁷⁻⁹ годы Отдел перинатального и младенческого психического здоровья ВПА организовал серию межсекционных симпозиумов¹⁰, чтобы создать настоящий диалог в рамках широкой области психиатрии, от младенческой до взрослой.

Во время пандемии COVID-19 на Всемирном конгрессе психиатров 2021 года Отдел совместно со Всемирной ассоциацией психического здоровья детей организовал межорганизационный симпозиум под названием «Кто пациент: сложное взаимодействие между родительской психопатологией и психопатологией младенцев/малышей». Докладчики документально подтвердили важность включения родительских, детских и интерактивных компонентов для понимания, диагностики и терапии психических заболеваний в этот период жизни.

В рамках Тематической конференции ВПА на Мальте в ноябре 2022 года Отдел организовал два межсекционных симпозиума: один с Секцией детской и подростковой психиатрии о влиянии психических заболеваний родителей на младенцев, детей и подростков, а другой – с Секцией психического здоровья женщин. На обоих симпозиумах особое внимание уделялось раннему вмешательству для всех вовлеченных лиц (женщин, родителей, семей, младенцев и детей). Президент ВПА А. Javed, присутствовавший на сим-

позиумах, предложил разработать модуль для взрослых психиатров о детской психиатрии, который будет размещен на Образовательном портале веб-сайта ВПА¹¹. Надеемся, что это станет возможным к 2024 году.

На Всемирном конгрессе психиатрии 2023 года в Вене Отделом Всемирной ассоциации психического здоровья младенцев и Отделом эволюционной психиатрии ВПА были организованы два межсекционных симпозиума.

В январе 2023 года, после двух лет «паралича» из-за пандемии, мы обновили нашу Секцию, добавив участников со всего мира. Мы надеемся, что к нам присоединятся еще многие!

Мы хотим подчеркнуть, что основная цель Секции – позволить голосу младенца быть услышанным теми психиатрами, которые лечат его родителей, а также теми детскими и подростковыми психиатрами, которые склонны полагать, что детская психиатрия и раннее вмешательство должны начинаться в возрасте 6 лет. Мы призываем к тесному сотрудничеству между взрослыми и детскими психиатрами, чтобы лучше заботиться и предотвращать или уменьшать бремя психических заболеваний для последующих поколений. Влияние неблагоприятных детских событий и важность перинатального и раннего детского психического здоровья являются нашей первой и главной целью, подчеркивающей необходимость в модели «родитель – младенец», диадной, триадной, мультидиадной психиатрической модели, обеспечивающей совместный уход и профилактику для всех.

Мы надеемся, что межсекционные симпозиумы ВПА будут способствовать такому диалогу внутри и за пределами психиатрии. Завтрашние дети и будущие взрослые заслуживают того, чтобы мы все добились большего успеха во всем мире.

Miri Keren^{1,2}, Gisele Apter^{1,3}

¹WPA Section on Perinatal Psychiatry and Infant Mental Health; ²Department of Psychiatry, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ³Groupe Hospitalier Le Havre, Le Havre, France

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Tyano S, Keren M, Herrman H et al (eds). *Parenthood and mental health: a bridge between infant and adult psychiatry*. Chichester: Wiley, 2010.
2. Apter G, Devouche E, Gratier M (eds). *Early interaction and developmental psychopathology: infancy*. New York: Springer, 2019.
3. Madigan S, Brumariu L, Villani V et al. *Psychol Bull* 2016;142:367-99.
4. von Klitzing K, Döhnert M, Kroll M et al. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:375-86.
5. Lyons-Ruth K, Todd Manly J, von Klitzing K et al. *Infant Ment Health J* 2017;38: 695-705.
6. Teicher M, Samson Y. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:241-66.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
8. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
9. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
10. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
11. Ng RMK. *World Psychiatry* 2023;22:346-7.

DOI:10.1002/wps.21179

Разработка и внедрение стратегий повышения грамотности в области психического здоровья в спорте высоких достижений

P. Gorczyński, D. Baron. Designing and delivering mental health literacy strategies in elite sport. *World Psychiatry*. 2024;23(1):169-170. DOI:10.1002/wps.21180

На Всемирном конгрессе психиатров 2005 года в Каире Исполнительный комитет ВПА одобрил создание новой научной секции, посвященной физическим упражнениям и спорту. Это была первая по-настоящему глобально организованная спортивная психиатрическая организация, за которой последовало развитие Международного общества спортивной психиатрии. В последующие двадцать лет внимание к физическим упражнениям как важнейшему компоненту изменения образа жизни лиц с проблемами психического здоровья в ВПА¹⁻⁸ оставалось неизменным. В то же время психические расстройства и их симптомы, затрагивающие многих людей в спорте высших достижений, включая спортсменов, тренеров, персонал, официальных лиц и болельщиков, были в центре внимания секции ВПА по лечебной физкультуре и спортивной психиатрии⁹.

Грамотность в области психического здоровья стала важной стратегией, помогающей предотвратить и устранить психические расстройства и их симптомы среди этой группы населения. Традиционно подходы к повышению грамотности в области психического здоровья пытались предоставить людям точную и актуальную информацию для выявления симптомов психических расстройств, а также различных форм терапии; способы понимания, устранения и предотвращения самостигматизации и социальной стигмы, связанной с психическим здоровьем; и шаги по изменению отношения и оказанию помощи людям чувствовать себя уверенно при обращении за поддержкой к специалистам в сфере психического здоровья.

Грамотность в области психического здоровья в этой сфере за последние годы изменилась: от ситуации, когда люди могли получать информацию о психическом здоровье, чтобы принимать конкретные решения по улучшению своего собственного здоровья, до позиции, когда спортивным организациям необходимо проводить реформы, чтобы они могли выстроить среду, которая будет способствовать укреплению психического здоровья для всех. Эта эволюция грамотности в области психического здоровья привела к тому, что появился более экологически ориентированный подход к укреплению психического здоровья и что коллективный дух необходим для устойчивого психического здоровья всех людей в спорте высших достижений. Поскольку стратегии грамотности в области психического здоровья продолжают развиваться, необходимо понимать, что они будут разрабатываться на основе фактических данных с учетом культурных особенностей и опираться на рациональную педагогику¹⁰.

Создание научно обоснованной практики – сложный, трудоемкий и непрерывно развивающийся процесс, требующий постоянных обновлений. Для того чтобы стратегии повышения грамотности в области психического здоровья были разработаны и реализованы в соответствии с высочайшими возможными стандартами, они должны пройти пятиэтапный процесс, который поможет создать научно обоснованную практику¹¹: формулирование вопросов (например, на что направлена стратегия повышения грамотности в области психического здоровья); поиск информации (например, где можно получить информацию о психическом здоровье); оценка информации (например, какие доказательства следует использовать для обоснования обучения); рекомендации (например, как следует доставлять информацию участникам); и последующие действия (например, какие проверки необходимо провести, чтобы гарантировать, что информация понятна участникам).

Определение направленности любой стратегии грамотности в области психического здоровья имеет жизненно важное значение для ее успеха. Поставщикам услуг по обуче-

нию грамотности в области психического здоровья необходимо учитывать, нацелена ли стратегия на представителей спорта высших достижений (например, спортсменов, тренеров, официальных лиц, болельщиков), медицинских работников (например, спортивных психологов, клинических психологов, социальных работников, психиатров) или организаций (например, спортивные команды, лиги, федерации).

Стратегии, ориентированные на отдельных лиц, должны быть разработаны так, чтобы предоставлять соответствующую действительности и понятную информацию о психических расстройствах и их симптомах, известных преимуществах и препятствиях для лечения, способах изменения негативного отношения к психическим расстройствам и их симптомам, а также терапии, стратегиях укрепления уверенности в поведении людей, обращающихся за помощью и путях легкого доступа к медицинской помощи. Стратегии для медицинских работников могут быть разработаны так, чтобы предоставлять информацию о диагнозе (например, после сотрясения мозга в полевых условиях), вариантах лечения (например, психотерапия, фармакотерапия, самопомощь), доступе к лечению (например, способы записи на прием), получении терапии (например, онлайн, очно), цели терапии (например, возвращение к игре, выздоровление, выход на пенсию), оценке терапии (например, соблюдение режима лечения) и способах работы с группами, которые традиционно маргинализировались в спорте (например, лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендеры). Стратегии организаций ориентированы на экологические нормы и политику, чтобы гарантировать, что информация и услуги в отношении психических расстройств и их симптомов установлены и доступны. Кроме того, следует изучить спортивную культуру на предмет способов снижения стресса, а также конкретных симптомов и расстройств, которые могут быть распространены в этой среде.

Независимо от целевой аудитории, информация, предоставляемая отдельным лицам, должна быть высочайшего качества, и необходимо учитывать стратегии по улучшению поиска и оценки информации. По сути, лучшую современную и доступную информацию часто можно найти в метаанализах и систематических обзорах. Они часто основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях и предлагают самый высокий уровень или золотой стандарт доказательности. Обзорные и описательные статьи могут не иметь систематических протоколов и, следовательно, могут представлять информацию предвзято. Квазиэкспериментальные исследования, когортные исследования, клинические случаи, тематические исследования, редакционные статьи, мнения экспертов и клинические наблюдения предлагают более слабые доказательства. Следует проявлять осторожность при включении этих форм доказательств, поскольку исследования ограничены, а их качество открыто показано участникам.

Предоставление контента участникам также имеет огромное значение в любой стратегии повышения грамотности в области психического здоровья, чтобы информация была понята, сохранена и в конечном итоге использована в будущем¹². Стратегии повышения грамотности в области психического здоровья в этой сфере должны разрабатываться теоретически и педагогически обоснованно, при этом высококачественная информация отбирается, переводится и в конечном итоге распространяется. Содержание любой стратегии повышения грамотности в области психического здоровья должно изменить отношение и повысить самооффективность, а также использовать множество других психологических факторов обучения для изменения по-

ведения. С педагогической точки зрения использование конструктивистского подхода позволяет участникам быть активными в процессе обучения, поскольку информация используется для формирования знаний, которые будут использоваться в их практической деятельности. Материалы, используемые в стратегиях повышения грамотности в области психического здоровья, должны быть удобными, привлекательными, визуально стимулирующими и помогать укрепить цели и задачи участников. Соответствующее последующее наблюдение за участниками имеет важное значение для изучения того, как информация была понята и использована. Наблюдение за участниками дает дополнительные возможности для изменения стратегий повышения грамотности в области психического здоровья в будущем.

По мере того как стратегии повышения грамотности в области психического здоровья в спорте высших достижений продолжают развиваться, должны развиваться и стратегии, лежащие в основе их успеха. В будущем необходимо все чаще использовать данные высокого качества, а также концептуальные и теоретические модели надлежащего представления информации.

Paul Gorczynski¹, David Baron^{2,3}

¹School of Human Sciences, University of Greenwich, London, UK; ²Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA; ³WPA Section on Exercise and Sports Psychiatry

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва
Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Baron D, Noordsy D. *World Psychiatry* 2021;20:454-5.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
4. Wasserman D. *World Psychiatry* 2022;22:343-4.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
6. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
8. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.
9. Gorczynski P, Webb T. *Manag Sport Leis* 2022;27:416-20.
10. Gorczynski P, Currie A, Gibson K et al. *J Appl Sport Psychol* 2021;33:387-401.
11. McKibbin KA. *Bull Med Libr Assoc* 1998;86:396-401.
12. Oftadeh-Moghadam S, Weston N, Gorczynski P. *Sport Psychol* 2023; doi: 10.1123/tsp.2022-0142.

DOI:10.1002/wps.21180

Волонтерские программы ВПА: извлеченные уроки

E. Chumakov, S. Thomson, J. Allan et al. WPA Volunteering Programme: lessons learnt so far. *World Psychiatry*. 2024;23(1):171-172. DOI:10.1002/wps.21181

Наращивание потенциала было одним из приоритетов Плана действий ВПА на 2020–2023 годы¹⁻³. Чтобы усилия ассоциации были более эффективными, рабочие группы начали формулировать планы и создавать пилотные проекты⁴⁻¹¹. Рабочая группа ВПА по волонтерству была организована для обмена и расширения клинических знаний и навыков для улучшения ухода за пациентами¹²⁻¹⁴.

В состав этой рабочей группы входят психиатры, имеющие опыт организации и проведения волонтерской образовательной деятельности, а также представители семей лиц, имеющих опыт психических расстройств. Группа была создана для расширения возможностей обучения для национальных психиатрических обществ ВПА в странах, которые хотели бы получить помощь от тренеров-добровольцев из других обществ.

Программа волонтерства ВПА направлена на объединение заинтересованных национальных психиатрических обществ ВПА. Объединение знаний и опыта тренеров-волонтеров может способствовать развитию навыков, знаний и уверенности этих психиатров и их стажеров. Кроме того, в программе могут принять участие специалисты в области психического здоровья, которые имеют меньший доступ к возможностям обучения и образования. Хотя изначально предполагалось, что программа волонтерства ВПА будет реализовываться на местном уровне, но обстоятельства, связанные с пандемией COVID-19, существенно повлияли на эти планы¹². Поэтому волонтерская работа реализовывалась посредством онлайн-обучения. Члены Рабочей группы накопили значительный опыт в подготовке и проведении онлайн-программ обучения волонтеров. Пилотные проекты были реализованы в Мексике¹³ и Пакистане¹⁵. В настоящее время ведется работа по подготовке волонтерских проектов в Ливии, Гондурасе и Гватемале¹⁴. Из этих пилотных проектов было извлечено много полезных уроков. Один из уроков заключается в том, что транскультуральная психиатрия – это плеоназм: вся психиатрия транскультуральна.

Прежде чем начать программу волонтерства, важно определить и согласовать цель и задачи программы в структуре психиатрического образования в принимающей стра-

не. Это можно сделать путем установления контактов с заинтересованными сторонами, которые будут участвовать в подготовке и проведении обучения. Этот процесс формирует команду по обучению, а также партнерство между принимающей стороной и профессионалами-волонтерами. Кроме того, он предоставляет информацию о культурном и образовательном уровне страны.

Местные ресурсы и системы, которые будут влиять на воздействие и устойчивость проекта, включают национальную политику в области психического здоровья, текущие ресурсы и стили обучения, а также местных сотрудников. Поддержка со стороны старших коллег и других заинтересованных сторон из принимающей страны (поддержка сверху вниз) помогает в реализации проекта и облегчает преодоление возможных препятствий. Также полезно знать о доступной международной помощи в развитии преподавания и услуг (например, Всемирной организации здравоохранения, Организации Объединенных Наций), которую можно использовать в программе.

Опыт показал, что адаптация к конкретным потребностям вместо предложения готовых лекций повышает интерес участников. Поэтому волонтеры должны уметь организовывать гибкую программу обучения, быть культурно осведомленными, получать удовольствие от командной работы, быть готовыми уделять время подготовке и работать с коллегами из разных слоев общества. Важно найти баланс между обучением, которое будет непосредственно полезно в клинической практике, и воздействием на улучшение качества/доступности психиатрической помощи на местном уровне. Тренеры должны быть готовы к тому, что волонтерство может быть не только полезным, но и сложным.

Несмотря на кажущуюся роль волонтера как лидера программы волонтерства, рекомендуется, чтобы программу фактически возглавляли профессионалы принимающей страны. Они знают, что необходимо и что может сработать в рамках их культуры и ресурсов. Добровольцы – приглашенные гости. Добровольцам настоятельно рекомендуется быть любезными и скромными. Мы стремимся привлечь пользователей услуг и лиц, осуществляющих уход, к разра-

ботке и реализации проекта. Язык имеет решающее значение для того, чтобы сделать обучение понятным и полезным как с практической, так и с культурной точки зрения. Даже если тренеры говорят на английском языке, обсуждения конкретных случаев и ролевые игры могут проводиться на местном языке. Уровень владения английским языком среди участников обычно не является одинаковым.

Промежуточная оценка во время обучения, в ходе которой выясняется, какие методы успешны, а какие нет, помогает при необходимости адаптироваться к местным (культурным) особенностям. Интерактивное обучение обычно приветствуется, и в Интернете доступно множество книг, статей и руководств, которые участники могут прочитать (по рекомендации тренеров) до, после занятий и между ними. Рекомендуется, чтобы обучение фокусировалось на правах человека, использовании жизненного опыта и отсутствии принуждения, в соответствии с глобальными приоритетами и ценностями ВПА. Предпочтительно, чтобы стажеры проходили супервизии/наставничество.

После завершения обучения важно оценить его положительные и отрицательные стороны. После успешного прохождения курса важно без колебаний просмотреть учебный материал и обновить курсы для будущей работы. Окончательная оценка курса важна не только для волонтера, но и для принимающего общества, поскольку позволяет гарантировать устойчивые результаты и текущие планы.

Волонтерство – это профессиональная деятельность, к которой предъявляются те же требования, что и к научно обоснованной практике: оценка, обратная связь и вежливое поведение. Опыт показывает, что волонтерство является взаимовыгодным занятием, поскольку все участвующие люди учатся, как правило, во многих областях. Это включает в себя клинические, академические и педагогические навыки. Некоторые волонтеры сообщают, что у них был опыт, изменивший их жизнь.

Платформа волонтерства ВПА теперь доступна всем национальным психиатрическим обществам ВПА. Информация представлена на официальной веб-странице ВПА (<https://www.wpanet.org/wg-on-volunteering>). Национальные психиатрические общества, желающие получить помощь в обучении в любой области психиатрии, могут подать запрос на такую помощь, обсудить свои потребности и понять, как Рабочая группа может связать их с подходящими

тренерами-добровольцами. Национальные психиатрические общества, в которых есть психиатры, которые хотели бы предложить свои навыки на добровольной основе, также приглашаются принять участие в программе волонтерства ВПА.

Egor Chumakov^{1,2}, Sophia Thomson^{1,2}, John Allan¹, Marc H.M. Hermans¹, Jacques van Hoof¹, Peter Hughes¹, Bernardo Ng¹, Martha Savage¹, Roger M.K. Ng^{1,3},

¹WPA Working Group on Volunteering; ²WPA Standing Committee on Education; ³WPA Secretary for Education 2017–2023.

Перевод: Арбенина Анастасия Алексеевна, г. Москва

Редактура: Леонова Алена Владимировна, г. Тюмень

Библиография

1. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
4. Munir KM, Roy A, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:327-8.
5. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:328-30.
6. Champion J, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:330-1.
7. Bertelli MO, Bianco A, Salvador-Carulla L et al. *World Psychiatry* 2023;22:168-9.
8. Fiorillo A, de Girolamo G, Filipic Simunovic I et al. *World Psychiatry* 2023; 22:169-70.
9. Singh SP, Javed A, Thara R et al. *World Psychiatry* 2023;22:489-90.
10. Liu HY, Azeem MW, Imran N et al. *World Psychiatry* 2023;22:491-2.
11. Volpe U, Ramalho R, Orsolini L et al. *World Psychiatry* 2023;22:494-5.
12. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
13. Thomson S, Chumakov E, Van Hoof J et al. *World Psychiatry* 2022;21:161-2.
14. Ng RMK. *World Psychiatry* 2023;22:346-7.
15. Imran N, Hamdan QU, Thomson S et al. *MedEdPublish* 2022;12:71. son S et al. *MedEdPublish* 2022;12:71.

DOI:10.1002/wps.21181

БЛАГОДАРНОСТЬ
Перевод на русский язык, издание и распространение журнала
осуществлены благодаря поддержке
СОЮЗА ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

© 2024 ВПА

Редакция не несет ответственности за любое причинение 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.

