

Описание клинической характеристики взрослого пациента с депрессией для персонификации лечения

Mario Maj¹, Dan J. Stein², Gordon Parker³, Mark Zimmerman⁴, Giovanni A. Fava⁵, Marc De Hert⁶, Koen Demyttenaere⁷, Roger S. McIntyre⁸, Thomas Widiger^{9,10}, Hans-Ulrich Wittchen^{11,12}

¹Department of Psychiatry, University of Campania «L. Vanvitelli», Naples, Italy (Италия); ²South 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 (ЮАР); ³School of Psychiatry, University of New South Wales, Sydney NSW, Australia (Австралия); ⁴Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine, Rhode Island Hospital, Providence RI, USA (США); ⁵Department of Psychiatry, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo NY, USA (США); ⁶University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg Belgium (Бельгия); ⁷KU Leuven Department of Neurosciences, Leuven Belgium (Бельгия); ⁸University Psychiatric Centre, University of Leuven, Leuven Belgium (Бельгия); ⁹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto Canada (Канада); ¹⁰Department of Psychology, University of Kentucky, Lexington KY, USA (США); ¹¹Institute of Clinical Psychology and Psychotherapy, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany (Германия); ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilians Universität Munich, Munich, Germany (Германия).

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

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

Maj M, Stein D, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020;19(3):269-293.

Резюме

Депрессия гетерогенна – это широко известный факт, и уже неоднократно подчеркивалось, что для персонификации терапии необходимо охарактеризовать конкретного пациента, получившего такой диагноз. Однако научные данные о персонифицированном подходе фрагментарны, и выбор лечения обычно основан на предпочтениях врача/пациента, вопросах безопасности по методу проб и ошибок, без должного внимания к особенностям конкретного случая. Это может быть одной из причин, почему большинство пациентов с диагнозом депрессии не достигают ремиссии на фоне первого выбранного метода лечения. Преобладающий пессимизм в отношении реальной возможности персонификации лечения депрессии в рутинной клинической практике в последнее время несколько уменьшился в связи с проведением вторичного анализа баз данных клинических исследований с использованием таких подходов, как мета-анализ индивидуальных данных пациентов и машинное обучение, указывающие на то, что некоторые переменные действительно могут способствовать идентификации пациентов, которые, вероятно, по-разному реагируют на различные антидепрессанты или на антидепрессанты в сравнении с определенными видами психотерапии. Необходимость разработки инструментов, помогающих в принятии решений, определяющих персонализацию лечения депрессии, была недавно подтверждена, и было отмечено, что эти инструменты должны разрабатываться в рамках крупных наблюдательных исследований с использованием всеобъемлющей батареи самоотчетов и клинических показателей. Цель данной публикации – систематическое описание основных доменов, которые должны быть учтены при попытке персонализировать лечение депрессии. Для каждого домена обобщаются имеющиеся данные исследований и рассматриваются соответствующие инструменты оценки с особым вниманием к их пригодности для использования в рутинной клинической практике, а также с учетом их возможного включения в вышеупомянутую комплексную батарею для оценки. Выделяются основные неудовлетворенные потребности, на которые должны быть направлены исследования в этой области. Там, где имеющиеся данные позволяют предоставить клиницисту конкретные рекомендации, которые уже сегодня могут быть использованы для того, чтобы сделать лечение депрессии более персонифицированным, это подчеркивается. Действительно, некоторые разделы статьи, например, по нейрокогниции и сопутствующим соматическим заболеваниям, указывают на то, что современное лечение депрессии становится все более сложным и многокомпонентным, по сравнению с простым выбором антидепрессанта и/или психотерапии, и некоторые из видов лечения уже могут быть действительно персонифицированы.

Ключевые слова: депрессия, персонализация лечения, профиль симптомов, клинические варианты, тяжесть, нейрокогниция, функционирование, качество жизни, клинические стадии, черты личности, психиатрический анамнез, психиатрическая коморбидность, семейный анамнез, ранние средовые воздействия, недавние средовые воздействия, защитные факторы, дисфункциональные когнитивные построения.

Депрессия – это наиболее часто диагностируемый в психиатрической практике синдром. Широко известно, что этот синдром не является однородным и что для персонификации плана лечения требуется дальнейшая клиническая характеристика конкретного пациента^{1,2}. Однако общепринятой практикой является выбор лечения в каждом конкретном случае исключительно на основе синдромального диагноза. Клинические исследования показали, что различные препараты и психотерапия являются «эквивалентными» в лечении синдрома, и поэтому эти вмешательства обычно воспринимаются как взаимозаменяемые.

Подбор терапии депрессии в настоящее время обычно основан на предпочтениях врача/пациента, вопросах безопасности по методу проб и ошибок, без должного внимания к особенностям конкретного случая. Это может быть одной из причин почему большинство пациентов с диагнозом депрессии не достигают ремиссии на фоне первого подобран-

ного метода лечения³, и по крайней мере 30% не отвечают на два последующих доказательных метода лечения, и могут быть считаться резистентными к терапии⁴.

Рекомендации по лечению не помогают в этом отношении. Они склонны фокусироваться на тяжести депрессивного эпизода как основном или единственном элементе, на котором основывается выбор лечения^{5,6}, но этот акцент подрывается в клинической практике отсутствием надежного и общепринятого способа оценки этой тяжести. На самом деле определения различных степеней тяжести депрессивного эпизода, представленные DSM-5⁷ и ICD-11⁸ (возможно, несколько общие, без четких опорных точек, не основанные на доказательствах и с низкой межэкспертной надежностью), часто игнорируются клиницистами. Кроме того, самые последние данные исследований, по-видимому, не подтверждают идею о том, что реакция на антидепрессанты или психотерапию зависит от тяжести депрессивного синдрома^{9,10}.

Табл. 1. Отдельные домены, которые необходимо учитывать при составлении клинической характеристики пациента с депрессией
1. Профиль симптомов
2. Клинические варианты
3. Тяжесть
4. Нейрокогниция
5. Функционирование и качество жизни
6. Клиническая стадия
7. Черты личности
8. Предшествующие и сопутствующие психиатрические состояния
9. Сопутствующие соматические заболевания
10. Семейный анамнез
11. Ранние средовые воздействия
12. Недавние средовые воздействия
13. Защитные факторы / жизнестойкость
14. Дисфункциональные когнитивные построения

На протяжении десятилетий были предложены различные клинические и биологические предикторы ответа на антидепрессивную терапию в целом или на конкретные антидепрессанты или психотерапию, но соответствующие данные фрагментарны и иногда противоречивы. Таким образом, персонализация лечения депрессии, с одной стороны, обычно считается необходимой, но, с другой стороны, часто воспринимается как неосуществимая в современной клинической практике.

Толику оптимизма внесло недавнее проведение вторичного анализа баз данных клинических исследований с использованием таких подходов, как мета-анализ индивидуальных данных пациентов и машинное обучение, указывающие на то, что действительно могут существовать различные профили симптомов, связанные с реакцией на различные антидепрессанты или на антидепрессанты в сравнении с определенными видами психотерапии^{11,12}. Исследования с использованием машинного обучения также предполагают, что другие, не связанные с симптомами переменные могут способствовать идентификации пациентов, которые, вероятно, ответят на конкретный антидепрессант^{13,14}. Была подчеркнута необходимость разработки инструментов, помогающих в принятии решений, определяющих персонализацию курации депрессии¹⁵, и было отмечено, что эти инструменты должны разрабатываться в рамках крупных наблюдательных исследований с использованием комплексной батареи малозатратных самоотчетов и клинических параметров.

Цель данной публикации – систематическое описание основных доменов, которые должны быть учтены при попытке персонализировать лечение депрессии (табл. 1). Для каждого домена обобщаются имеющиеся данные исследований и рассматриваются соответствующие инструменты оценки с особым вниманием к их пригодности для использования в рутинной клинической практике, а также с учетом их возможного включения в вышеупомянутую комплексную батарею для оценки. Выделяются основные неудовлетворенные потребности, на которые должны быть направлены исследования в этой области. Там, где имеются данные, позволяют предоставить клиницисту конкретные рекомендации, которые уже сегодня могут быть использованы для того, чтобы сделать лечение депрессии более персонализированным, это подчеркивается.

Мы признаем, что в настоящее время предпринимаются значительные усилия по выявлению биологических маркеров, которые могут помочь в выборе методов лечения депрессии. Однако, поскольку ни один из этих маркеров на текущий момент не готов к использованию в рутинной клинической практике, мы не рассматриваем их в данной рабо-

те. С другой стороны, мы считаем, что биологические исследования могут принести пользу в систематической клинической характеристике пациентов с диагнозом депрессии, поскольку это, вероятно, облегчит выявление более однородных подтипов синдрома.

Статья сфокусирована на синдромальной депрессии у взрослых пациентов, не обусловленной первичным медицинским состоянием или употреблением каких-либо препаратов или психоактивных веществ. Мы не рассматриваем вопросы подпороговых депрессий или депрессий у детей, подростков и пожилых. Гендерные и культуральные особенности рассматриваются в разделах, где это уместно, и не рассматриваются отдельно. Перинатальная депрессия рассматривается в другой статье этого выпуска журнала¹⁶.

ПРОФИЛЬ СИМПТОМОВ

Критерии диагностики депрессии, перечисленные в DSM-5 и МКБ-11, практически идентичны^{7,8}. Девять симптомов (депрессивное настроение; выраженное снижение интереса или удовольствия от каких-либо видов деятельности; уменьшение продуктивности мышления, трудности с концентрацией внимания или принятием решения; чувство собственной неполноценности или необоснованное чувство вины; повторяющиеся суицидальные мысли без определенного плана, совершение попыток самоубийства или наличие плана совершения самоубийства; бессонница или гиперсомния; значительные изменения аппетита или веса; психомоторное возбуждение или заторможенность; чувство усталости или потери энергии) присутствуют в обеих классификациях, и один (безнадежное видение будущего) имеется только в МКБ-11. Согласно обеим классификациям, необходимо чтобы пять симптомов присутствовали в течение большую часть времени, практически каждый день, на протяжении минимум двух недель с обязательным наличием депрессивного настроения или снижения интересов.

Существуют некоторые эмпирические данные, подтверждающие обоснованность этого перечня симптомов. Фактически, в ходе логистического регрессионного анализа¹⁷ было обнаружено, что все девять симптомов, перечисленных в DSM-5, являются значимыми независимыми предикторами диагноза депрессии, причем первые два симптома в списке имеют самые высокие положительные прогностические значения. В дальнейшем анализе¹⁸ безнадежность в отношении будущего, единственный симптом МКБ-11, не включенный в DSM-5, превзошел примерно половину симптомов DSM-5 в дифференциации депрессивных и не депрессивных субъектов. Один дополнительный симптом, снижение энергии, проявился сильнее, чем почти все симптомы DSM-5. Кроме того, такие элементы, как отсутствие реактивности настроения (то есть настроение человека не улучшается даже временно в ответ на положительные стимулы), гнев, раздражительность, психическая тревога и соматические сопутствующие тревоги (например, головные боли, мышечное напряжение), также значительно различались между депрессивными и не депрессивными испытуемыми¹⁸.

Действительно, исследование, проведенное с использованием сетевого подхода¹⁹, показало, что основные симптомы депрессии включают «симпатическое возбуждение» (то есть сердцебиение, тремор, потливость) и тревогу, в дополнение к потере энергии, печали, потере интересов, удовольствия, проблемам концентрации внимания, нарушению аппетита и бессоннице. Кроме того, систематический обзор качественных исследований депрессии, проведенных по всему миру²⁰, показал, что некоторые соматические элементы (например, ломота, боли в теле, головные боли и «проблемы с сердцем», такие как «тяжелое» сердце, боль в

Табл. 2 Основные компоненты депрессивного синдрома и их встречаемость в диагностических системах и оценочных шкалах								
	МКБ-11	DSM-5	HAM-D	MADRS	BDI	SDQ	QIDS	CES-D
1. Депрессивное настроение	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Утрата интересов и удовольствия от деятельности	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Интеллектуальные нарушения, нарушения внимания или нерешительность	+	+	+	+	+	+	+	+
4. Идеи малоценности или вины	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Суицидные мысли, намерения или попытки	+	+	+	+	+	+	+	+
6. Бессонница или гиперсомния	+	+	+	+	+	+	+	+
7. Изменения веса или аппетита	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Психомоторное возбуждение или заторможенность	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Усталость, потеря жизненной энергии	+	+	+	+	+	+	+	+
10. Безнадежное видение будущего	+	-	+	+	+	+	+	+
11. Тревога	-	-	+	+	-	+	-	+
12. Раздражительность	-	-	+	-	+	+	-	-
13. Соматические жалобы	-	-	+	-	+	+	-	-
14. Гневливость	-	-	-	-	-	+	-	-
15. Пониженная реактивность настроения	-	-	-	-	-	+	-	+

HAM-D – шкала Гамильтона для оценки депрессии, MADRS – рейтинговая шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии, BDI – шкала депрессии Бека, SDQ – опросник симптомов депрессии, CES-D – шкала-опросник Центра эпидемиологических исследований депрессии.

сердце и сердцебиение) являются одними из наиболее часто сообщаемых депрессивными пациентами жалоб во всем мире, хотя и несколько более частыми в западных популяциях.

В целом, хотя перечни депрессивных симптомов, представленные современными диагностическими системами, подтверждаются некоторыми эмпирическими исследованиями, есть также некоторые доказательства того, что другие компоненты депрессивного синдрома не включены в эти списки. Среди этих компонентов особенно заметны тревога и соматические жалобы.

Неудивительно, что симптомы, включенные в наиболее часто используемые рейтинговые шкалы депрессии – шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D)²¹, рейтинговую шкалу Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS)²², шкалу депрессии Бека (BDI)²³, шкалу-опросник Центра эпидемиологических исследований депрессии (CES-D)²⁴, быстрый опросник симптомов депрессии (QIDS)²⁵, полный опросник симптомов депрессии (IDS)²⁶ и шкалу самооценки депрессии Зунга (SDS)²⁷ – количественно превышают включенные в DSM-5 и МКБ-11²⁸ (см. табл. 2).

Существуют исследования, предполагающие, что частота некоторых депрессивных симптомов может отличаться в зависимости от пола, причем приступы гнева, агрессии, раздражительности и рискованного поведения чаще встречаются у мужчин, чем у женщин²⁹. Действительно, была разработана шкала самоотчета, предназначенная для оценки депрессии у мужчин, – шкала депрессии для мужчин (MDS)³⁰.

В отличие от первичного психоза, для депрессии отсутствует кластеризация симптомов в психопатологические дименсии, что в значительной степени согласуется с исследованиями и клиническими сообществами. МКБ-11 подразделяет перечисленные депрессивные симптомы на три кластера (аффективный, когнитивно-поведенческий и нейровегетативный), но не дает эмпирической поддержки этой кластеризации, которая просто направлена на облегчение запоминания симптомов клиницистами³¹. Тем не менее, было предпринято несколько попыток предложить и подтвердить кластеры депрессивных симптомов, которые могут быть клинически полезны.

Uher et al.³² на основании проведенного факторного анализа предложили модель, включающую три дименсии: аффективную (включая подавленность и тревогу), когнитивную (в т.ч. пессимизм и утрату интересов) и нейровегетативную (в т.ч. проблемы со сном и аппетитом).

В еще одном исследовательском факторном анализе³³ сообщается наличие основного фактора: симптома депрессии и еще четырех факторов, отражающих вегетативные симптомы, когнитивные симптомы (чувство безнадежности/суицидальные мысли), симптомы, связанные с весом/аппетитом и симптомы агитации и тревоги. В результате наиболее недавнего анализа¹¹ было выявлено три группы: основные эмоциональные симптомы, симптомы, относящиеся ко сну и «атипичные» симптомы (включая психомоторное возбуждение, психомоторную заторможенность, суицидальные мысли, ипохондрию и снижение либидо).

Также предпринимались попытки связать конкретные депрессивные симптомы или кластеры симптомов с характером ответа на различные антидепрессанты по сравнению с определенным видом психотерапии.

Было выявлено, что антидепрессанты в целом наиболее эффективны в отношении ключевых эмоциональных симптомов и в отношении симптомов, связанных со сном и не столь эффективны в отношении «атипичных» симптомов, как описанных выше¹¹, при этом высокие дозы дулоксетина были более эффективны в отношении и эмоциональных, и атипичных симптомов, чем эсциталопрам¹¹. Суммарный балл более 7 по параметру тревоги/соматизации шкалы депрессии Гамильтона был ассоциирован с худшим ответом на антидепрессанты³⁴, при этом венлафаксин был более эффективен, чем флуоксетин у пациентов с депрессией с 2 и более баллами по параметру психической тревоги³⁵. Симптомы из кластера «интересы/активность», включающие утрату интересов, снижение активности, нерешительность, сниженную способность получать удовольствие были ассоциированы с более слабым ответом на антидепрессивную терапию без существенной разницы при применении циталопрама и нортриптилина³⁶.

Эсциталопрам был более эффективен в отношении аффективных и когнитивных симптомов по сравнению с нортриптилином, однако по отношению к когнитивным симптомам ситуация была противоположной³⁷. Тразодон, миртазапин и агомелатин были особенно эффективны в отношении субъективного и объективного качества сна³⁸. Согласно мета-анализу индивидуальных данных пациентов, антидепрессанты оказались более эффективными по отношению к пяти пунктам из шкалы Гамильтона (депрессивное настроение, чувство вины, суицидные мысли, психическая тревога и основные соматические симптомы) по сравнению с когнитивно-поведенческой психотерапией¹².

В целом, можно говорить о том, что некоторые данные действительно подтверждают теорию, что профиль симптомов, помимо самого диагноза депрессии, может иметь ценность для прогнозирования ответа на конкретные антидепрессанты или на антидепрессанты в сравнении со определенным видом психотерапии. Однако в настоящее время эти данные носят предварительный характер. Индивидуальные клинические испытания обычно фокусировались на эквивалентности, а не на различиях между различными методами лечения, и вторичный анализ баз данных с использованием инновационных методик^{11,12} появился лишь недавно.

Большинство научных данных на сегодняшний день было собрано на основании HAM-D, но пригодность этой рейтинговой шкалы (первоначально разработанной для оценки пациентов, госпитализированных с тяжелой депрессией) для амбулаторных пациентов³² была поставлена под сомнение. Существует потребность в инструменте, охватывающем весь спектр депрессивных симптомов, помимо перечней, предоставляемых современными диагностическими системами, и диагностике этих симптомов с помощью нескольких вопросов. Следует поощрять выявление значимых кластеров симптомов, вновь выходящих за рамки списков DSM-5 и ICD-11. Исследование взаимосвязи отдельных симптомов или валидизированных кластеров симптомов с реакцией на различные методы лечения депрессии должно быть определено в качестве приоритета исследования, требующего больших выборок пациентов (т.е. объединения результатов различных исследований с использованием одних и тех же инструментов оценки) и инновационных подходов к анализу данных^{15,39,40}.

Для использования в рутинной клинической практике и для включения в инструменты поддержки принятия решений самоопросники могут более целесообразны, чем HAM-D. Хорошим примером является опросник симптомов депрессии (SDQ)⁴¹, валидизированный инструмент из 44 параметров, который охватывает тревогу, несколько соматических симптомов, приступы гнева, раздражительность и отсутствие реактивности настроения, в дополнение к депрессивным симптомам, перечисленным в DSM-5 и ICD-11. Факторный анализ привел к выявлению пяти субшкал этого инструмента: первая включает гипотимию, апатию и когнитивные нарушения; вторая – тревогу, возбуждение, раздражительность и гнев; третья – суицид; четвертая – проблемы со сном; пятая – изменения аппетита и веса⁴¹.

Оценка суицидальности является неотъемлемой частью оценки состояния пациента с диагнозом депрессии, как в научных исследованиях, так и в клинических условиях. Метаанализ 57 исследований более чем 23 000 пациентов с депрессией показал, что вероятность попытки самоубийства в течение их жизни составляет 31%⁴². Суицидальные идеи и попытки самоубийства являются одними из самых сильных предикторов завершеного самоубийства⁴³, хотя положительная прогностическая ценность любого фактора риска или алгоритма риска невелика. Для оценки суицидального риска валидизированным и требующим прохождения обучающего тренинга инструментом является Колумбийская шкала оценки степени тяжести суицидальности (C-SSRS)⁴⁴. Краткий самоопросник по отслеживанию рисков для здоровья из 7 пунктов (CHRT-SR)⁴⁵ является альтернативным и, возможно, более подходящим вариантом для использования в рутинной клинической практике.

Все пациенты, страдающие депрессией, должны пройти обследование на биполярное расстройство. Существуют два скрининговых самоопросника с высокой и сопоставимой дискриминационной способностью – опросник расстройств настроения (MDQ)⁴⁶ и опросник колебаний (перепадов) настроения (MSQ)⁴⁷, которые можно рассматривать для использования в клинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ

Деление депрессии на клинические варианты было предложено и обсуждалось в течение многих десятилетий. Клиницисты уже давно поддерживают идею о том, что существует два основных подтипа: меланхолический/эндогенный/витальный/аутохтонный и не меланхолический/реактивный/невротический/ситуационный. Традиционная точка зрения состоит в том, что первый вариант депрессии возникает в результате биологических изменений, в то время как вторые связаны с ситуационными факторами, часто в контексте патологии личности. Несмотря на то, что эта точка зрения в основном отрицалась в период после DSM-III, в диагностических системах меланхолический подтип депрессии остался.

На протяжении многих лет выдвигались различные определения меланхолии⁴⁸. Некоторые из них были основаны исключительно на наличии определенных симптомов, таких как распространенная ангедония и психомоторное замедление. Другие сосредоточились на сочетании наличия характерных симптомов и отсутствия признаков, которые, как полагают, характеризуют невротическую депрессию, таких как провоцирующие события и расстройства личности. Ни одно определение не оказалось более надежным или обоснованным, чем другие.

DSM-57 определяет спецификатор «с меланхолическими чертами» наличием либо потери удовольствия от всех или почти всех видов деятельности, либо отсутствием реактивности на обычно приятные стимулы, плюс требуется, как минимум, три из следующих критериев: определенный характер гипотимии (глубокое уныние, отчаяние и/или угрюмость), либо «отсутствие» настроения/пустошность), точная ритмика аффекта с ухудшением по утрам, ранние утренние пробуждения, выраженное психомоторное возбуждение или заторможенность, значительная анорексия или потеря веса, а также чрезмерное или неадекватное чувство вины. Определение⁸ МКБ-11 аналогично, но определенный характер гипотимии и чрезмерное или неоправданное чувство вины не входят в спецификатор.

Дифференцировать меланхолическую и немеланхолическую депрессию клинически можно с помощью Сиднейского индекса прототипа меланхолии, который имеет положительные и отрицательные прогностические значения, равные 0,90 и 0,88 соответственно. Современный подход DSM-5 и МКБ-11 к рассмотрению меланхолии как специфического признака для диагностики депрессии, а не как отдельного заболевания, может подтверждаться наблюдением, что у некоторых пациентов с рецидивирующей депрессией некоторые эпизоды являются меланхолическими, а некоторые – нет⁵⁰.

Имеющиеся данные об обоснованности того или иного терапевтического подхода в отношении меланхолического подтипа депрессии ненадежны. Известно, что данный клинический вариант является предиктором отсутствия реакции на плацебо по сравнению с активным лекарственным средством⁵¹. Ранние исследования показали, что пациенты с меланхолией хуже реагируют на психотерапию⁵². Однако в некоторых недавних исследованиях меланхолический подтип не оказался ни предиктором, не модератором ответа на когнитивно-поведенческую психотерапию. Некоторые исследования показали, что пациенты с меланхолией лучше реагируют на трициклические антидепрессанты, чем на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), и особенно чувствительны к электросудорожной терапии^{54,55}, но ранее описанные различия терапевтического ответа не были последовательно подтверждены⁵⁶.

Среди всех клинических рекомендаций только в рекомендациях Королевского колледжа психиатров Австралии и Новой Зеландии⁵⁷ и Американской психиатрической Ассо-

циации обосновываются предположения о том, что биологические вмешательства могут быть более эффективными при меланхолии. В целом, существует явное несоответствие между богатой историей описаний этого подтипа депрессии и современной эмпирической литературой по лечению, основанной на официальных диагностических критериях. Устранение этого разрыва представляет собой явную необходимость, имеющую значительную клиническую значимость.

Вторым широко распространенным подтипом является психотическая депрессия, определяемая наличием бреда или галлюцинаций во время депрессивного эпизода и отсутствием психотических симптомов вне периода депрессии. У пациентов с рекуррентной депрессией психотические симптомы имеют тенденцию повторяться, но в то же время у части из них некоторые эпизоды являются психотическими, а некоторые – нет, что опять же подтверждает подход DSM-5 и МКБ-11, согласно которому психотические симптомы рассматриваются как дополнительные при диагнозе депрессии, а не выделяются в отдельную нозологическую единицу.

Психотические симптомы у депрессивных больных ассоциированы с повышенной суицидальностью, особенно во время острого эпизода, повышенной смертностью от физических причин и более плохим исходом⁵⁸. В обзоре Cochrane Library был сделан вывод о том, что комбинированное лечение психотической депрессии антидепрессантом и антипсихотиком превосходит по эффективности монотерапию либо одним агентом, либо плацебо⁵⁹, и в настоящее время это широко распространенная точка зрения.

Ввиду наличия таких терапевтических аспектов, клиницисту важно распознавать психотические симптомы у пациентов с депрессией. В условиях исследования эти симптомы оцениваются с помощью полуструктурированных интервью, таких как структурированное клиническое интервью для DSM-5 (SCID-5)⁶⁰. Субшкала психотических симптомов из психиатрического диагностического скринингового самоопросника (PDSQ)⁶¹ может быть разумной альтернативой в клинических условиях. Как подчеркивается в МКБ-11⁸, разграничить психотические симптомы и постоянные депрессивные руминации или загруженность переживаниями не всегда возможно.

Еще одним подтипом депрессии, впервые выделенным в DSM-5, но не включенным в МКБ-11, является смешанная депрессия. Этот клинический вариант имеет разные определения в литературе⁶². DSM-5 требует наличия по крайней мере трех маниакальных/гипоманиакальных симптомов из семи (повышенное, экспансивное настроение; повышенная самооценка или грандиозность; повышенная разговорчивость или словесный напор; скачка идей или ускоренное мышление; увеличение энергии или целенаправленной активности; повышенная вовлеченность в рискованные действия; и снижение потребности во сне). Это определение было подвергнуто критике, поскольку оно не включает в себя признаки, которые считались типичными для смешанной депрессии, такие как психомоторное возбуждение, раздражительность и патологическую отвлекаемость⁶³.

Наличие маниакальных/гипоманиакальных симптомов во время депрессивного эпизода связано с более высокой частотой тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, с повышенной суицидальностью, более выраженными нарушениями функционирования, более частым семейным анамнезом биполярного расстройства и более слабым ответом на терапию. Было высказано предположение, что пациенты со смешанными симптомами, получающие антидепрессанты, должны находиться под пристальным наблюдением, поскольку они подвергаются большему риску возникновения активизации, гипомании и суицидальности. Экспертная

группа исследователей аффективных расстройств, признавая ограниченное число проспективно разработанных исследований депрессии со смешанными признаками, рекомендовала атипичные антипсихотические препараты в качестве первой линии лечения⁶⁵.

Наиболее часто используемым клиническим инструментом для оценки маниакальных/гипоманиакальных симптомов у пациентов с депрессией является шкала мании Янга (YMRS)⁶⁶. Самоопросник CUDOS-M⁶⁷ был специально разработан для оценки специфичности смешанных симптомов по DSM-5 при диагностике депрессии.

Тревожный вариант депрессии был введен в DSM-5 через спецификатор «с тревожным дистрессом», а также присутствует в МКБ-11 («с выраженными тревожными симптомами»). Спецификатор DSM-5 требует наличия по крайней мере двух из пяти симптомов (чувство возбуждения или напряжения, чувство необычного беспокойства, трудности с концентрацией внимания из-за беспокойства, страха, что может произойти что-то ужасное, чувство, что человек может потерять контроль над собой).

Пациенты с тревожной депрессией характеризуются более высоким уровнем суицидальной идеации, более плохим функционированием, более низким качеством жизни, связанным со здоровьем, и большей тенденцией к хронификации. Сообщалось, что сопутствующая тревога является предиктором плохого ответа на лечение антидепрессантами в целом³³ или конкретными их типами⁶⁹, но эти данные не обязательно применимы к тревожной депрессии, определенной в DSM-5 и МКБ-11, поскольку альтернативные определения этого подтипа депрессии показывают лишь умеренные уровни соответствия⁷⁰. Самоопросник CUDOS-A⁷¹, был специально разработан для оценки спецификатора тревожного дистресса по DSM-5.

Концепция атипичной депрессии получила распространение в 1980-х годах, когда группа ученых из Колумбийского университета предложила конкретные критерии, основанные на реактивности настроения, чувствительности к отказу, крайней анергии и обратных вегетативных особенностях в виде повышенного аппетита и гиперсомнии⁷². В контролируемых клинических исследованиях ими было выявлено, что пациенты, соответствующие этому подтипу, лучше реагируют на ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО), чем на трициклические антидепрессанты⁷². Основываясь на их исследованиях, атипичный подтип депрессии депрессии вошел в DSM-IV и был сохранен в DSM-5.

Однако иМАО более не используются широко, и доказательства того, что пациенты с атипичной депрессией лучше реагируют на иМАО, чем на лекарства нового поколения, недостаточно⁷³. Более того, недавний метаанализ показал, что атипичная депрессия не является предиктором или модератором ответа ни на когнитивно-поведенческую терапию, ни на антидепрессивную терапию⁵³. Более того, этот спецификатор не включен в МКБ-11.

Сезонная депрессия характеризуется на определенном паттерном депрессивных эпизодов на протяжении всей жизни. Наиболее распространенный паттерн – начало осенью/зимой и выздоровление в весенне-летний период. Характерными симптомами зимней депрессии являются гиперсомния, гиперфагия и тяга к углеводам⁷. В соответствии с гипотезой о том, что сезонная депрессия является результатом сокращения продолжительности светового дня, некоторые эпидемиологические исследования показали, что показатели распространенности повышаются в северных широтах, хотя результаты были неоднозначны⁷⁴.

Терапия ярким светом – это эффективное лечение симптоматической сезонной депрессии⁷⁵. Повторяющийся паттерн этого подтипа депрессии предоставляет уникальную возможность изучить профилактические стратегии. Согласно трем обзорам Cochrane Library, бупропион XL эффективен

вен в предотвращении сезонных рецидивов, в то время как доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать либо психотерапию, либо светотерапию в качестве профилактических вмешательств⁷⁶⁻⁷⁸. Наиболее часто используемая шкала скрининга сезонной депрессии – опросник оценки сезонных паттернов⁷⁹ – подвергалась критике за чрезмерную инклюзивность. Сезонный опросник здоровья представляется более действенным инструментом скрининга⁸⁰.

Тем не менее, в клинических рекомендациях нет ни однозначных, ни согласующихся указаний по предпочтительному типу лечения первой линии для большинства клинических вариантов депрессии, не считая несколько важных исключений. Американская Психиатрическая Ассоциация (АРА)⁶, Королевский колледж психиатров Австралии и Новой Зеландии⁵⁷ и Канадская сеть по лечению тревожных и аффективных расстройств (CAN-MAT)³⁸ единогласно рекомендуют сочетание антидепрессанта с антипсихотиком или ЭСТ как первую линию терапии психотической депрессии. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE), клиницист не должен выбирать терапевтическую стратегию на основании клинического варианта депрессии, в то же время есть указания, что в случае психотической депрессии требуется augmentation антипсихотиком. Австралийские и новозеландские клинические рекомендации, наряду с американскими, указывают на то, что для меланхолической депрессии наиболее предпочтительна биологическая терапия, в то время как светотерапия – первая линия для сезонной зимней депрессии, но при этом для данного подтипа также подчеркивается эффективность антидепрессантов^{6,57}.

В некоторых исследованиях было выявлено, что клинический вариант депрессии влияет на принятие решения психиатра относительно вида терапии в рутинной клинической практике. Исследование факторов, влияющих на психофармакологические предпочтения психиатров выявило, что меланхолические и атипичные симптомы депрессии редко оказывали влияние на выбор того или иного препарата, в то время как тревога наиболее часто провоцировала выбор определенного препарата⁸¹. Однако в данном исследовании имелись ограничения: не было указано, каким образом происходил выбор препарата, а также не рассматривались другие виды вмешательств (психотерапия, ЭСТ, светотерапия) в качестве альтернативных решений.

В результате выделено несколько подтипов депрессии. Наиболее клинически релевантна психотическая депрессия. Меланхолический подтип сохраняет клиническую значимость, но данные, подтверждающие различающийся ответ на вмешательства, зачастую противоречат друг другу. Аспекты лечения тревожного и смешанного подтипов депрессии остаются недостаточно изученными, в то время как атипичный подтип, по-видимому, сегодня менее клинически релевантен, чем несколько десятилетий назад. В целом, это область исследований, которая требует более систематического внимания в рамках нынешних инициатив по персонализированному подходу к депрессии.

ТЯЖЕСТЬ

Несмотря на то, что исследования не в полной мере согласуются, выявлено, что тяжесть депрессии ассоциирована с качеством жизни, связанным со здоровьем, нарушениями функционирования, суицидальностью, длительностью эпизодов и ответом на терапию⁸². Не существует биомаркеров, способных характеризовать тяжесть депрессии. Таким образом, тяжесть оценивается лишь клинически. Практически все исследования по тяжести депрессии основаны на шкальной оценке симптомов.

В DSM-5⁷ депрессия подразделяется на легкую, умеренную или тяжелую в зависимости от количества симптомов, уровня дистресса, вызванного интенсивностью симптомов, и степени нарушения социального и профессионального функционирования. Определение функциональных нарушений ограничивается социальным или профессиональным функционированием и не включает другие потенциально важные области, такие как уход за собой, воспитание детей или школьное обучение. Депрессия считается легкой, когда «имеется небольшое количество симптомов, несколько превышающее то, необходимое для постановки диагноза, интенсивность симптомов вызывает беспокойство, но поддается коррекции, и симптомы приводят к незначительному нарушению социального или профессионального функционирования». Тяжелая депрессия определяется, когда «количество симптомов существенно превышает необходимое для постановки диагноза, интенсивность симптомов серьезно беспокоит и не поддается коррекции, и симптомы заметно нарушают социальное и профессиональное функционирование». DSM-5 не дает четкого определения умеренной депрессии, за исключением того, что количество симптомов, их интенсивность и/или функциональные нарушения находятся между легкой и тяжелой степенью.

В МКБ-11 описание легкой, умеренной и тяжелой депрессии более детализировано⁸. Легкая депрессия требует, чтобы ни один из симптомов не был интенсивным, и имелись небольшие затруднения в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных областях функционирования. Умеренная депрессия определяется выраженной интенсивностью нескольких симптомов или большим количеством симптомов легкой степени выраженности и значительным нарушением функционирования. Тяжелая депрессия требует наличия большого количества или большинства симптомов значительной тяжести или нескольких симптомов в сильнейшей степени выраженности, а также полной или почти полной неспособности функционировать в какой-либо области. Как и в случае с DSM-5, существуют потенциальные проблемы с логикой этих определений. Например, как мы должны классифицировать пациента с симптомами умеренной интенсивности, который не может работать? Такой пациент по уровню нарушения функционирования соответствовал бы тяжелой депрессии, но не соответствовал бы ей по тяжести симптомов.

Несмотря на потенциальные проблемы в применении определений DSM-5 и МКБ-11, они имеют большую интуитивную привлекательность для клиницистов, чем шкальная классификация тяжести, поскольку в этом случае нарушения функционирования по приравниваются по значимости к самим клиническим симптомам. Однако исследований, касающихся определений DSM и МКБ практически нет. Примечательно также, что ни DSM-5, ни МКБ-11 не рассматривают суицидальность в своих определениях тяжести. Это противоречит многим соматическим заболеваниям, где тяжесть относится к вероятности неизбежной или отдаленной смерти, или к прогнозу или дальнейшему течению.

Определения тяжести депрессии по DSM и МКБ не использовались в исследованиях по лечению. Почти во всех этих исследованиях тяжесть заболевания оценивалась по общему баллу по шкале оценки симптомов, обычно HAM-D или MADRS. Следует отметить, что суммирование баллов по пунктам для получения общего балла в качестве оценки общей тяжести депрессии предполагает, что все симптомы являются равнозначными показателями тяжести, однако эмпирически это не подтверждается.

Согласно современным рекомендациям по лечению, тяжесть депрессии является важным фактором при принятии решений о терапии. Например, рекомендации NICE5 не по-

ощряют использование антидепрессантов в качестве начального варианта лечения легкой депрессии, в то время как они рекомендуют их, наряду с эмпирически обоснованными методами психотерапии, для умеренной и тяжелой депрессии. В третьем издании руководства АРА6 для легкой или умеренной депрессии рекомендуется либо психотерапия, либо фармакотерапия, а для тяжелой депрессии – фармакотерапия (с психотерапией или без нее).

Если клиницисты должны следовать рекомендациям по лечению и основывать первоначальный тип вмешательства на тяжести депрессии, то важно иметь состоятельный метод определения этой тяжести. Основываясь на обзоре имеющихся данных, были предложены следующие диапазоны тяжести по 17-пунктовой HAM-D: 0–7 для отсутствия депрессии, 8–16 для легкой депрессии, 17–23 для умеренной депрессии и >24 для тяжелой депрессии.

Однако данная рейтинговая шкала требует слишком много времени для проведения, чтобы использоваться в рутинной клинической практике. Было обнаружено, что 6-пунктовая версия этой шкалы, предназначенная для оценки основных симптомов депрессии, превосходит полномасштабную шкалу при выявлении различий эффекта между активным лекарственным средством и плацебо⁸³. Эта версия шкалы может быть более подходящей для клинического использования. Однако диапазоны баллов для разграничения по степени тяжести по этой версии не установлены.

В клинической практике для количественной оценки тяжести депрессивных симптомов, более вероятно, будут использоваться самоопросники. Самоопросники, оценивающие симптомы депрессии и доступные для клинического использования бесплатно, включают шкалу клинически полезных результатов депрессии (CUDOS)⁸⁴, QIDS²⁴, опросник здоровья пациента-9 (PHQ-9)⁸⁵ и краткую форму депрессии PROMIS из 8 пунктов (www.dsm5.org). Однако существует заметное несоответствие между этими инструментами в классификации депрессивных пациентов на группы тяжести, что делает их использование для выбора характера терапии проблематичным.

Таким образом, не смотря на то, что в рекомендациях по лечению тяжесть депрессии выступает в качестве ключевого фактора при принятии решений о характере терапии, нет единого мнения о том, как эта тяжесть должна оцениваться в рутинной клинической практике. Достижение этого соглашения сегодня представляет собой важнейшую задачу.

Примерно десять лет назад два анализа базы данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) показали, что различия между препаратами и плацебо были наибольшими в исследованиях антидепрессантов со наиболее высоким исходным средним показателем тяжести депрессии по HAM-D, тогда как в исследованиях со средним более низким исходным уровнем тяжести различия были клинически незначимыми^{87,88}. Однако недавно большой объединенный анализ данных об уровне тяжести депрессии пациентов из опубликованных и неопубликованных исследований продемонстрировал, что антидепрессанты эффективны в разных диапазонах тяжести^{9,89}. Однако эти исследования не включают пациентов со всеми степенями тяжести симптомов, поскольку для включения в исследование необходимо набрать минимальных пороговый балл тяжести. Таким образом, нижняя граница тяжести симптомов, ассоциированная с эффективностью антидепрессантов, не была установлена. Тем не менее, в настоящее время можно сделать вывод, что эффективность антидепрессантов не ограничивается небольшой группой пациентов, набравших наибольшие баллы по шкале тяжести симптомов.

Что касается влияния тяжести на эффективность психотерапии депрессии, то мета-анализ 132 контролируемых исследований различных видов психотерапии показал, что

более высокие средние исходные баллы симптомов не являются предикторами более плохого ответа¹⁰. Совсем недавно мета-анализ объединенных индивидуальных данных пациентов⁹⁰ из 16 исследований сравнил антидепрессанты и когнитивно-поведенческую терапию: тяжесть заболевания не влияла на результаты терапии.

Таким образом, результаты более поздних аналитических исследований не согласуются с клиническими знаниями и современными принципами лечения, где медикаментозное лечение рекомендуется в качестве первой линии терапии тяжелой депрессии. Однако интерпретация этих данных должна быть смягчена признанием того, что исследования часто отсекают диапазон включаемой в них степени тяжести. Большее количество исследований эффективности психотерапии, чем фармакотерапии депрессии, ограничивают верхний диапазон тяжести⁹¹. Следовательно, наиболее тяжелые депрессивные пациенты, возможно, не были включены, по крайней мере, в часть контролируемых психотерапевтических исследований. Кроме того, вышеприведенные исследования основаны на шкалах оценки тяжести симптомов без учета степени функциональных нарушений.

Использование шкал оценки тяжести симптомов для мониторинга курса лечения подтверждается исследованиями, демонстрирующими, что измерение результата в клинической практике приводит к его улучшению^{92,93}. Однако какие именно шкалы следует использовать в рутинной клинической практике для этой цели, в настоящее время остается неясным. По практическим соображениям наиболее подходящими могут быть самоопросники.

НЕЙРОКОГНИЦИЯ

Когнитивные нарушения являются ключевым аспектом депрессивного синдрома и были выявлены как в первой, так и в нескольких следующих исследованных популяциях пациентов с депрессией. Они могут предшествовать формальному диагнозу депрессии и сохраняться во время «бессимптомных» состояний⁹⁵. Их величина (т.е. степень выраженности эффекта) колеблется от малого до большого и клинически значима⁹⁶. Более того, эмпирически было показано, что уровень психосоциальных нарушений и снижения производительности труда у взрослых с депрессией в значительной степени связаны с когнитивными нарушениями.

Нейрокогнитивные функции можно разделить на исполнительные функции, внимание/концентрацию, обучение/память и скорость обработки информации⁹⁸. Исполнительные функции могут быть далее подразделены на планирование, инициирование, последовательность, контроль и подавление мыслей, настроений и поведения⁹⁹.

Реплицированные данные свидетельствуют о том, что когнитивный дефицит может прогрессировать у пациентов с депрессией, особенно по субдомену обучение/память¹⁰⁰. Это наблюдение согласуется с отдельным массивом данных, документирующих объемное снижение мозговых субстратов памяти (например, гиппокампа) у взрослых пациентов с депрессией¹⁰¹. Теоретически, прогрессирование когнитивного дефицита в субпопуляциях пациентов может служить причиной более слабого ответа на антидепрессанты в когортах взрослых с депрессией на более позднем этапе развития заболевания¹⁰².

Распространенность, стойкость, а также опосредованное влияние когнитивного дефицита на качество жизни, психосоциальные и трудовые функции и терапевтический ответ указывают на необходимость систематического скрининга и измерения нейрокогнитивных функций у взрослых с клинически значимыми депрессивными симптомами. Отсутствие значимой корреляции между субъективной и

объективной оценкой когнитивного функционирования при депрессии указывает на то, что опираться лишь на собственное восприятие когнитивных функций будет недостаточным для оценки объема и сложности когнитивных нарушений у пациентов⁹⁸.

Традиционные инструменты оценки депрессивных симптомов, такие как PHQ-9 и QIDS, представляют собой самоопросники, содержат относительно мало элементов, оценивающих когнитивные функции и, что важно, не полностью отражают влияние когниции на повседневную жизнь пациента. Следовательно, рекомендуется, чтобы взрослых пациентов с депрессией целенаправленно спрашивали о наличии когнитивных нарушений и их влиянии на качество жизни и психосоциальное/рабочее функционирование. Также предлагается дополнить клиническую оценку валидизированным, надежным и чувствительным объективным инструментом, пригодным для использования в рутинной практике¹⁰³.

Большинство инструментов оценки когнитивных способностей слишком трудоемки для использования в клинической практике, и многие из них требуют профессиональной интерпретации, часто с затратами. Интегрированный инструмент THINC (THINK-it) обладает удовлетворительными психометрическими свойствами и пригоден для применения в рутинной практике¹⁰⁴. Он был валидизирован как инструмент для скрининга когнитивных нарушений при депрессии, так и для выявления изменений в когнитивной сфере в процессе терапии. Он оценивает исполнительные функции, скорость обработки информации, внимание/концентрацию, обучение/память, а содержит самоопросник когнитивного функционирования. Методика бесплатна и загружается на смартфон, а ее выполнение занимает примерно 5–8 мин.

Наличие когнитивных нарушений у пациента с депрессией имеет значительные последствия для построения плана его курации. Применение психотропных препаратов, которые нарушают когнитивные функции, должно быть прекращено. К ним относятся антидепрессанты с антихолинэргической активностью (например, трициклические антидепрессанты), антипсихотики со значительными гистаминным сродством и бензодиазепины⁹⁸. Кроме того, следует избегать рекреационных веществ (например, каннабиса), которые влияют на когнитивную сферу. Считается, что улучшение качества сна также способно улучшить когнитивные функции у пациентов с депрессией. Лечение сопутствующих как психиатрических (например, алкоголизма), так и общесоматических (например, сахарного диабета, ожирения) состояний должно быть приоритетным в рамках терапевтического подхода к депрессии, направленного на сохранение когнитивных функций¹⁰⁵.

Методы лечения, ориентированные на когнитивное функционирование при депрессии, до сих пор недостаточно проанализированы. Было обнаружено, что когнитивная ремедиация улучшает способность внимания у взрослых с депрессией, но ее польза в других областях когнитивного функционирования ожидает дальнейших подтверждений^{106,107}. Аэробные упражнения показывают некоторые перспективы в сохранении и улучшении когнитивных функций у взрослых с возрастным когнитивным снижением, но их эффективность в улучшении когнитивных функций у взрослых с депрессией остается всего лишь проверяемой гипотезой¹⁰⁸. Нейростимуляция (например, повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция) также может улучшить субдомены когнитивных функций у лиц с депрессией независимо от аффективных симптомов¹⁰⁹.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антидепрессанты вортиоксетин и дулоксетин могут оказывать прямое и независимое влияние на когнитивные функции. Сообщалось, что вортиоксетин улучшает исполнительные функции, внимание, обучение/память и скорость обработки

данных¹¹⁰, в то время как дулоксетин оказывает благоприятное влияние на обучение/память¹¹¹. Психостимуляторы, противовоспалительные средства и, возможно, кетамин могут иметь прокогнитивный эффект у отдельных пациентов⁹⁸.

Новые технологии, такие как моментальная экологическая оценка состояния (ЕМА), могут помочь в квалификации нейрокогнитивных способностей у пациентов с депрессией, обеспечивая более точную их характеристику в реальном времени в различных условиях¹¹².

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Определение депрессивного синдрома в классификационных системах не ограничивается симптомами и требуют, чтобы эти симптомы «вызывали клинически значимый дистресс или нарушения в социальных, профессиональных или других важных областях функционирования» (DSM-5)⁷ или «приводили к значительным нарушениям в личных, семейных, социальных, образовательных, профессиональных или других важных областях функционирования» (МКБ-11)⁸.

Поскольку эти аспекты функционирования недостаточно четко определены, клиницист не уверен в том, как их оценивать. Исследование в области первичной медицинской помощи, в котором врачей общего профиля попросили включить пациентов с тяжелой депрессией, показало, что 95% включенных пациентов имели, по крайней мере, пять из девяти депрессивных симптомов по DSM, но только 72% соответствовали критерию по крайней мере умеренного нарушения профессиональных, социальных или семейных функций¹¹³. Поэтому надлежащая оценка функционирования может повысить точность диагностики.

Растущий интерес к изучению функционирования и качества жизни (КЖ) идет рука об руку с недавним акцентом подход совместного принятия решений, когда пациент и врач должны согласовывать цели лечения. На самом деле, при депрессии основными ожиданиями пациента являются восстановление положительных эмоций, функционирования и наполнение жизни смыслом, а не просто облегчение симптомов, что далеко от того, что обычно оценивается в рандомизированных контролируемых исследованиях^{114,115}.

Для оценки функционирования и КЖ были предложены многочисленные шкалы и опросники (опубликовано более тысячи шкал по КЖ), но они редко используются клиницистами. Они часто чрезмерно всеобъемлющи и поэтому подходят только для использования в исследовательских условиях; либо представляют собой оценку и симптомов, и функционирования; либо они содержат некоторые элементы или субшкалы (например, самообслуживание, мобильность), которые делают их пригодными для очень тяжелых пациентов, но не для большинства амбулаторных.

Другая проблема заключается в том, что некоторые шкалы затрудняют дифференциацию между нарушениями функционирования, вызванными депрессивным расстройством, и проблемами, вызывающими или поддерживающими его: например, нарушение профессионального функционирования, вызванное депрессией, по сравнению с трудностями и конфликтами на работе, которые провоцируют или поддерживают депрессивное состояние.

Концепция КЖ еще более запутанна. В соответствующей литературе проводится различие между объективным и субъективным КЖ¹¹⁶. Объективное КЖ относится к функционалистскому подходу: способность выполнять роли, которые считаются нормальными для людей (например, профессиональная, социальная, семейная жизнь), стремясь к оптимальному уровню функционирования, определяемому извне обществом. Субъективное качество жизни основано на потребностях: способности и возможности удовлетворять свои нужды (физические, эмоциональные или со-

циальные), включает в себя личную когнитивно-эмоциональную оценку и опосредует объективные показатели (условия жизни, симптомы и побочные эффекты), а также личные ожидания и стремления¹¹⁷.

Последнее близко подходит к понятию «удовлетворенность жизнью», на которое влияет избыток негативного аффекта и отсутствие позитивного аффекта при депрессии¹¹⁷. Удовлетворенность своей жизнью подразумевает удовлетворенность или принятие своих жизненных обстоятельств или удовлетворение своих желаний и потребностей в жизни в целом. Это также близко к понятию эвдемонического благополучия: ощущение наличия смысла и цели в жизни, которое считается очень важным с точки зрения пациентов¹¹⁵.

Среди различных шкал, доступных для оценки функционирования и КЖ, мы не рекомендуем шкалу глобальную оценки функционирования (GAF)¹¹⁸, поскольку она слишком близко отражает тяжесть симптомов, а также 36-предметный краткий опросник (SF-36)¹¹⁹, который смешивает симптомы и функционирование. Некоторые очень хорошо разработанные шкалы, такие как функциональная шкала оценки здоровья ВОЗ120 (36-пунктовый WHODAS 2.0), Международная классификация функционирования (ICF)¹²¹, типовое обследование нарушений функционирования ВОЗ (MDS)¹²² и опросник качества жизни (Q-LES-Q)¹²³, могут быть слишком всеобъемлющими для использования в повседневной практике. Даже 12-пунктовая версия WHODAS 2.0 не очень хорошо подходит для большинства депрессивных амбулаторных пациентов из-за включения таких пунктов, как «мытье всего тела» и «одевание», которые, скорее всего, не будут уместны.

Более подходящим для рутинной практики может быть единый инструмент для оценки как функционирования, так и удовлетворенности жизнью и два инструмента для оценки удовлетворенности жизнью.

Инструмент для оценки как функционирования, так и удовлетворенности жизнью взят из шкалы аффекта и удовольствия Leuven (LAPS)¹²⁴. Рассматриваются четыре пункта: «я могу ясно мыслить, я могу хорошо сосредоточиться. Я могу принимать решения, и у меня хорошая память»; «я могу хорошо функционировать (профессиональная, социальная и семейная жизнь)», «я чувствую, что моя жизнь наполнена смыслом», «я чувствую себя счастливым». По каждому пункту респондента спрашивают: «в какой степени вы испытывали это на прошлой неделе?». Диапазоны ответов: «0 (совсем нет)», «от 1 до 3 (немного)», «от 4 до 6 (умеренно)», «от 7 до 9 (совсем немного)» и «10 (в значительной степени)».

Первый инструмент оценки удовлетворенности жизнью основан на рекомендациях Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР)¹²⁵. Рассматриваются два вопроса: «насколько вы удовлетворены жизнью в эти дни в целом?»; «в целом, в какой степени вы чувствуете, что то, что вы делаете в своей жизни, стоит того?». Рейтинг от «0 (совсем не удовлетворен)» до «10 (полностью удовлетворен)».

Второй инструмент оценки удовлетворенности жизнью основан на выводе о том, что нарушения по субшкале «внутренние переживания» из самоопросника качества жизни (QLS-100)¹²⁶ являются наиболее выраженными у пациентов с депрессией¹²⁷. Субшкала включает в себя пять пунктов: «чувствовать себя непринужденно», «быть довольным жизнью», «чувство удовлетворения», «быть полезным» и «быть понятым другими». Оценка по каждому пункту может быть «удовлетворительной» или «неудовлетворительной».

Рутинная оценка этих аспектов функционирования/качества жизни/удовлетворенности жизнью в клинической практике важна по нескольким причинам. Во-первых, это

может повысить точность диагностики: определения депрессии как по DSM-5, так и по МКБ-11 выходят за рамки только симптомов, а оценка функционирования может уменьшить количество ложноположительных диагнозов¹¹³. Во-вторых, совместное принятие решений и уход, ориентированный на пациента, постепенно интегрировались в медицину, где «что важно для вас» стало столь же важным, как и «в чем дело»: было показано, что согласованность целей лечения (чего ожидает от лечения врач и пациент) приводит к лучшим результатам через шесть месяцев как на уровне симптомов, так и на уровне КЖ¹²⁸⁻¹³⁰. В-третьих, медицина – это лечение и уход: хотя лечение является конечной целью лечения, многие пациенты могут достичь значимого качества жизни и приемлемого уровня удовлетворенности жизнью, несмотря на (резидуальные) симптомы.

КЛИНИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

Клиническая стадия указывает местоположение человека в континууме течения депрессии¹³¹. Кроме того, деление на стадии принимает во внимание реакцию расстройства на конкретные методы лечения, особенно в отношении резистентности к лечению.

Стадийная модель депрессии была впервые представлена в 1993¹³¹ году и была обновлена двадцать лет спустя¹³² (см. табл. 3).

Продромальная фаза (стадия 1) характеризуется либо специфическими симптомами (генерализованная тревога, раздражительность, нарушения сна) с умеренными функциональными изменениями или снижением (стадия 1а), либо подпороговыми депрессивными симптомами (стадия 1б). Существует большая межличностная вариабельность в этой фазе; однако для конкретного пациента различные депрессивные эпизоды, как правило, имеют сходную продромальную симптоматику.

На 2-й стадии у пациента возникает первый депрессивный эпизод. Затем может наступить резидуальная фаза (стадия 3). Эта фаза может характеризоваться специфическими симптомами (нарушение сна, генерализованная тревога, раздражительность, анорексия, нарушение либидо) (стадия 3а), или остаточными депрессивными симптомами (подавленное настроение, чувство вины, безнадежность) (стадия 3б), либо возникновением дистимии (легкий хронический депрессивный синдром) (стадия 3в).

Остаточные симптомы являются сильным предиктором рецидива¹³². Некоторые продромальные симптомы могут перекрываться острым проявлением расстройства, но затем сохраниться в качестве резидуальной симптоматики и прогрессировать, став в результате продромом рецидива. Была предложена модель взаимосвязи продромальной и резидуальной симптоматики, основанная на так называемом феномене отката: по мере наступления ремиссии эпизода в обратном порядке постепенно повторяются многие из симптомов, которые наблюдались во время его развития. Феномен отката научно обоснован при депрессивном расстройстве¹³².

4-я стадия представлена рекуррентной депрессией или «двойной депрессией» (когда депрессивные эпизоды накладываются на дистимию). Связь между дистимией и рецидивом депрессивных эпизодов была многократно подтверждена¹³⁴. 5-я стадия – это затяжной депрессивный эпизод (длящийся не менее двух лет без перерывов).

Такое лонгитудинальное представление депрессии имеет два важных клинических следствия. Во-первых, рассмотрим пациента, у которого в настоящее время наблюдаются депрессивные симптомы, которых недостаточно для постановки диагноза депрессивного эпизода. Стадирование позволяет определить, являются ли такие симптомы остаточной симптоматикой предыдущего эпизода (что указывает

Стадия 1	Продромальная фаза а. Неспецифические симптомы (генерализованная тревога, раздражительность, нарушения сна) с легкими функциональными нарушениями или снижением функционирования б. Подпороговые депрессивные симптомы
Стадия 2	Первый депрессивный эпизод
Стадия 3	Резидуальная фаза а. Неспецифические симптомы (нарушения сна, генерализованная тревога, раздражительность, анорексия, сниженное либидо) б. Резидуальные депрессивные симптомы (сниженное настроение, чувство вины и безнадежности) в. Дистимия (легкий хронический депрессивный синдром)
Стадия 4	а. Рекуррентная депрессия б. «Двойная депрессия» (наложение депрессивных эпизодов на дистимию)
Стадия 5	Затяжной депрессивный эпизод (как минимум, 2 года без перерыва)
Данная классификация является модифицированной версией классификации Cosci и Fava ¹³²	

Стадия 0	Отсутствие в анамнезе неудачного ответа на терапию
Стадия 1	Один неудачный адекватный курс лечения (длительность 6–8 нед для фармакотерапии; 36 нед – 1 год для психотерапии)
Стадия 2	Два неудачных адекватных курса лечения (12–16 нед для фармакотерапии; 36 нед–1 год для психотерапии)
Стадия 3	Три и более неудачных адекватных курса лечения (12–16 нед для фармакотерапии; 36 нед – 1 год для психотерапии)
Стадия 4	Три или более неудачных адекватных курса, по крайней мере один из которых включает аугментацию/комбинацию методов или электросудорожную терапию (длительность каждого курса не менее 3 мес)
Данная классификация является модифицированной версией классификации Cosci и Fava ¹³²	

на высокий риск рецидива) или же они могут рассматриваться как проявления легкой или подпороговой депрессии.

Второй важный аспект связан с планированием лечения. Разделение на стадии позволяет подобрать специфическое лечение, ориентированное на фазу депрессивного расстройства¹³⁵. В частности, последовательная модель представляет собой интенсивный двухэтапный подход, при котором один тип лечения (т. е. психотерапия) используется для устранения симптомов, на которые другой тип лечения (т. е. фармакотерапия) не смог повлиять¹³⁶. Было обнаружено, что последовательная модель предотвращает рецидив депрессии в ряде рандомизированных контролируемых исследований^{135,136}. Кроме того, затяжной эпизод (стадия 5), как сообщается, является предиктором лучшего ответа на комбинацию фармакотерапии и психотерапии по сравнению с любым из этих методов лечения по отдельности¹³⁷.

Были предприняты различные подходы для разделения пациентов с депрессией по стадиям течения.

В пятиэтапной модели¹³⁸ пациенты классифицируются в соответствии с количеством и классами антидепрессантов, которые не вызвали терапевтического ответа, причем в зависимости от стадии совершается переход от более распространенных к менее распространенным методам лечения. Так, например, для стадии 1 требуется, как минимум, один безуспешный адекватный курс антидепрессанта из основных классов.

Вторая модель – это европейский подход¹³⁹. Стадия А представляет собой отсутствие ответа на один адекватный курс антидепрессантов, длящийся 6–8 нед. Терапевтически резистентная депрессия (стадия Б) определяется неэффективностью двух или более адекватных курсов различных антидепрессантов, назначаемых в адекватных дозировках в течение периода не менее 12–16 нед, но не более одного года. Хроническая резистентная депрессия (стадия В) характеризуется безуспешностью нескольких курсов антидепрессантов, включая стратегии аугментации, длящиеся один год или более.

Модель клиники общего профиля Массачусетса¹⁴⁰ учитывает как количество неудачных курсов лечения, так и интенсивность каждого из них, без предположений об иерархии классов антидепрессантов. В результате генерируется балл, отражающий степень резистентности к лечению и находящийся в диапазоне от 0 до 5.

Наконец, метод стадирования Maudsley¹⁴¹ включает в себя, в дополнение к числу неудачных попыток лечения, фак-

торы, которые считаются тесно связанными с самим депрессивным расстройством, такие как продолжительность и тяжесть, а также использование аугментации или электросудорожной терапии. Стадия резистентности к лечению представлена суммарным баллом в диапазоне от 3 до 15.

Попытка объединить эти четыре модели предлагается в табл. 4, включая психотерапевтические подходы¹³⁵. Стадия 0 определяется отсутствием в анамнезе неудачного ответа на терапию. Стадии 1–3 характеризуются одним, двумя или, максимум, тремя неудачными курсами адекватных терапевтических воздействий определенной продолжительности. Стадия 4 определяется провалом трех или более адекватных курсов, по крайней мере один из которых включает аугментацию/комбинацию методов или электросудорожную терапию. В этой модели выражение «курс лечения» подразумевает либо психофармакологическую терапию, либо психотерапию.

Таким образом, стадирование позволяет охарактеризовать пациента с диагнозом депрессии как по фазе развития расстройства, так и по его реакции на специфическую терапию и поэтому может быть полезно в клинической практике.

ЧЕРТЫ ЛИЧНОСТИ

Личностные качества должны рутинно оцениваться у человека с диагнозом депрессии. Эти черты, особенно невротизм, возможно, обеспечили диспозиционную уязвимость для возникновения депрессии, а дополнительные черты могут повлиять на то, как пациент реагирует на лечение. Однако оценка личностных черт в то время как человек находится в клинической депрессии, часто может быть проблематичной, так как подавленное настроение будет влиять на характеризацию пациентом себя.

Преобладающей моделью для описания структуры личности является Пятифакторная модель (FFM)¹⁴², состоящая из пяти широких областей: невротизм, экстраверсия (против интроверсии), открытость (или условности против нетрадиционности), доброжелательность (против антагонизма) и сознательность (или моральные ограничения против расторможенности).

Невротизм особенно важен как предвестник серьезных депрессивных эпизодов, поскольку он связан с предрасположенностью к переживанию негативных аффектов, включая печаль, а также гнев и тревогу¹⁴³. Люди с повышенным

уровнем нейротизма плохо реагируют на стресс окружающей среды, интерпретируют обычные ситуации как угрожающие и могут воспринимать незначительные фрустрации как безнадежно катастрофичные¹⁴⁴. Клиницисту может понадобиться воздействовать на личностные черты пациента в той мере, в какой текущая депрессия вторична по отношению к нейротизму. В настоящее время существует пошаговая психотерапия для лечения нейротизма¹⁴⁵. Методы, которые помогают уменьшить нейротизм, включают когнитивную терапию, конфронтацию и метод безоценочного осознанного наблюдения^{145,146}.

Личностные черты также могут влиять и на лечение. Люди с высоким уровнем сознательности с большей вероятностью будут придерживаться строгих схем лечения, в то время как люди с низким (т.н. расторможенные или ослабленные) с большей вероятностью бросят лечение. Люди с высоким уровнем открытости будут более восприимчивы к поисковым исследованиям (подбору терапии?); экстраверсивные люди, скорее всего, будут чувствовать себя комфортно и активно в рамках групповой терапии; а люди, которым свойственен антагонизм, скорее всего, будут дизраптивны (неуправляемы) в стационарных условиях и оппозиционными или стремящимися оспаривать в ходе индивидуальных терапевтических сеансов, тогда как люди, характеризующиеся доброжелательностью, более склонны к комплаенсу¹⁴⁷. Существуют эмпирически подтвержденные стратегии лечения дезадаптивных черт: например, планирование целей для повышения сознательности, тренировка социальных навыков для снижения отстраненности и когнитивная перестройка для снижения антагонизма¹⁴⁶.

Было проведено исследование, в котором сообщалось, что депрессивные пациенты с более высокими уровнями нейротизма с большей вероятностью реагируют на фармакотерапию, чем на когнитивно-поведенческую психотерапию, что предполагает потенциальную полезность последовательности лечения (т. е. первоначального лечения медикаментами и последующего введения психотерапии, когда пациент лучше способен извлечь выгоду из когнитивно-поведенческих методик)¹⁴⁸.

Модели дезадаптивных черт, включенные в раздел III DSM-5 (негативная аффективность, отстраненность, расторможенность, антагонизм и психотизм) и в МКБ-11 (негативная аффективность, отстраненность, расторможенность, диссоциальность и ананкастность), концептуально и эмпирически согласуются с FFM. Например, отрицательная аффективность по МКБ-11 согласуется с нейротизмом FFM, отстраненность – с интроверсией, диссоциальность – с антагонизмом, ананкастия – с сознательностью, а расторможенность – с низкой сознательностью¹⁴⁹.

Учитывая, что эти черты являются дезадаптивными вариантами FFM, можно сделать вывод об их вероятном влиянии на лечение депрессии. Например, те же самые последствия для лечения, относящиеся в МКБ-11 к негативной аффективности, отстраненности, диссоциации и расторможенности, соответствуют нейротизму, интроверсии, антагонизму и низкой сознательности по FFM. Модели DSM-5 и МКБ-11 не содержат адаптивные личностные сильные стороны (например, экстраверсию и добросовестность) и поэтому не указывают, как положительные личностные черты могут способствовать ответу на лечение.

Проявления расстройств личности, таких как пограничное и антисоциальное расстройства, являются совокупностью дезадаптивных личностных черт и поэтому могут влиять на лечение. Пациенты с пограничным расстройством могут формировать интенсивные отношения со своим терапевтом, иногда приводящие к нарушению профессиональных границ; пациенты с зависимым расстройством могут стать чрезмерно привязанными и зависимыми; пациенты с истерическим расстройством могут быть чрез-

мерно кокетливыми и провокационными; пациенты с нарциссическим расстройством могут быть критичными и обесценивающими; а пациенты с антисоциальным расстройством могут быть нечестными, дизраптивными и оппозиционными. Когнитивно-поведенческая, диалектическая, схематическая и психодинамическая терапии эффективны при расстройствах личности¹⁵⁰. Фармакотерапия также может быть эффективной при пограничном расстройстве личности, но лечение должно быть постоянным.

Было обнаружено, что совместное возникновение диагноза расстройства личности с диагнозом депрессии связано с лучшим ответом на комбинацию фармакотерапии и психотерапии, чем на фармакотерапию отдельно. У пациентов с избегающим расстройством личности когнитивно-поведенческая психотерапия, как сообщается, превосходит межличностную психотерапию по эффективности¹⁵².

Существует множество альтернативных способов оценки личностных черт FFM, моделей дезадаптивных черт DSM-5 и МКБ-11, а также синдромов расстройств личности. Преобладающим и наиболее хорошо обоснованным самоопросником по FFM является пересмотренный NEO PI-R¹⁵³. Он состоит из 240 пунктов и доступен на коммерческой основе. Близко сопоставимым (и бесплатным) инструментом является международный пул элементов личности (IPIP-NEO)¹⁵⁴. Однако и NEO PI-R, и IPIP-NEO довольно объемные. Существует несколько сокращенных методик, включая рейтинговую форму пятифакторной модели (FFMRF)¹⁵⁵ и Big Five Inventory-2¹⁵⁶. FFMRF – это одностраничная рейтинговая форма, которая может быть заполнена как самоопросник или как оценочная шкала для клинициста.

Существует только один инструмент для оценки клинической модели по DSM-5: личностный инвентарь для DSM-5 (PID-5)¹⁵⁷ от Американской психиатрической ассоциации, свободно доступный в интернете. Для оценки модели МКБ-11 был разработан личностная диагностическая панель для МКБ-11 (PiCD)¹⁵⁸. PID-5 также может быть использован для оценки клинической модели МКБ-11, но ее объем для диагностики ананкастности более ограничен, чем в PiCD.

Существует довольно много альтернативных методов оценки симптомов расстройств личности. Наиболее часто используется свободно доступный личностный диагностический опросник-4 (PDQ-4)¹⁵⁹, состоящий из 99 пунктов. Другие допустимые инструменты имеют потенциальные ограничения, такие как относительная дороговизна, длительность и/или отсутствие полного охвата.

Одной из наиболее известных проблем в субъективной оценке личности является потенциальное влияние клинической депрессии на самооценку и самописание¹⁶⁰. Люди будут давать чрезмерно негативные характеристики, находясь в клинической депрессии. Клиницисты должны стараться проводить оценку личности, основываясь на жизни пациента до начала депрессии.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Хотя существует множество предшествующих психиатрических состояний, чрезмерно часто встречающихся у людей с депрессией, их перечень несколько варьирует в зависимости от первоисточника.

В репрезентативном исследовании¹⁶¹ сообщается, что депрессия у взрослых была более выраженной у тех, кто ранее переносил тревожные состояния (например, генерализованную тревогу, тревогу разлуки), дизраптивные состояния (например, нарушения поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство) и расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ в детстве или подростковом возрасте. Подобные перечни расстройств чаще всего отра-

жают лишь ограниченный спектр состояний кандидатов, изучаемых исследователями.

DSM-5⁷, напротив, утверждает, что «по существу все основные непитчевые расстройства повышают риск развития депрессии у человека», прежде чем отметить, что «употребление психоактивных веществ, тревога и пограничное расстройство личности являются одними из наиболее распространенных из них». В руководстве также отмечается, что депрессия, развивающаяся на фоне другого психического расстройства, часто хуже отвечает на терапию.

Количество предшествующих состояний также, вероятно, связано с тем, как диагностируется депрессия, поскольку может существовать небольшой перечень предшествующих состояний, испытываемых теми, кто заболевает меланхолической депрессией, и достаточно обширный, если депрессия диагностируется на низком пороге тяжести.

Многочисленные механизмы таких взаимосвязей должны предполагаться и рассматриваться, поскольку они имеют потенциал для формирования моделей курации. Во-первых, условия могут иметь независимый статус. Во-вторых, психическое состояние может быть депрессивным аутохтонно. В-третьих, люди, переносившие импульсивные состояния (например, расстройства поведения) или с состояниями, связанными с употреблением психоактивных веществ, чаще исключаются из школы, теряют работу или разводятся, и такие вторичные социальные факторы являются депрессогенными. В-четвертых, некоторые предшествующие состояния могут действовать через биологический канал (например, избыток алкоголя и некоторые наркотические вещества могут вызывать депрессию). В-пятых, может быть использована «стадийная модель», в которой клинический фенотип связан со степенью прогрессирования заболевания. Например, в течении депрессии может быть продромальная фаза, выражающаяся «повышенной агрессивностью и усиленной тревожностью»¹³¹.

Обращаясь к сопутствующим состояниям (и, возможно, важно отметить, что «коморбидные» означают исключительно сопутствующие и не включают предшествующие состояния), практически все психические расстройства могут быть связаны с депрессией. Наиболее распространенными из них являются тревожные состояния, при которых пациенты сообщают о возникновении или усилении генерализованной тревоги, панических атак или социальной тревоги во время депрессивных эпизодов, и обычно возвращаются к своему преморбидному статусу, когда происходит выздоровление от депрессии.

С точки зрения механизмов, сопутствующие психические состояния могут снова отражать случайное влияние или патопластическое воздействие стрессора (например, травматическое событие может вызвать депрессию, ряд тревожных расстройств, включая посттравматическое стрессовое расстройство, и употребление психоактивных веществ). Кроме того, проявление сопутствующих состояний может отражать общий генетический детерминант, обеспечивающий плейотропный риск. Высокая генетическая корреляция между тревогой и глубокой депрессией действительно была доказана¹⁶², хотя эти два фактора могут быть также связаны генетически обусловленным нейротизмом.

С точки зрения инструментов для диагностической помощи и уточнения, SCID-5⁶⁰ обеспечивает руководство для клинициста, но его проведение занимает около 90 мин и требует значительной подготовки. Таким образом, клиницисты с большей вероятностью будут полагаться на получение полноценного анамнеза от пациентов (и оптимально от родственников в качестве подтверждающих свидетелей), чтобы определить, какие состояния имеют диагностический статус, а когда они возникли, к чему относятся и в какой стадии сейчас.

DSM-5 есть т.н. «сквозная» оценка симптомов пациента или информатора, которую лучше всего рассматривать как скрининговую меру для потенциальных более подробных изучений. В основном, оценка предназначен для оценки симптомов в течение двух предыдущих недель и проспективно, однако ее 12 пробных вопросов для взрослых пациентов охватывают несколько важных доменов (например, тревогу, психоз, обсессивно-компульсивное расстройство, функционирование личности и употребление психоактивных веществ), что позволяет применять методику ретроспективно⁷.

PDSQ⁶¹—это инструмент скрининга, охватывающий множество психических расстройств, включая аффективные, тревожные, злоупотребление психоактивными веществами, соматоформные расстройства и расстройства пищевого поведения. Инструменты фокусировки на конкретных расстройствах, которые должны использоваться, когда их присутствие подозревается, включают: 7-пунктную шкалу ГТР (GAD-7)¹⁶³, опросник Penn State Worry¹⁶⁴, шкалу социальной тревожности Либовица¹⁶⁵, обсессивно-компульсивную шкалу Йеля-Брауна (Y-BOCS)¹⁶⁶, PID-5¹⁵⁷, диагностическую шкалу посттравматического стресса (PDS)¹⁶⁷, рейтинговую шкалу Коннера для взрослых с СДВГ (CAARS)¹⁶⁸, тест для оценки потребления алкоголя (AUDIT)¹⁶⁹, и скрининг-тест злоупотребления наркотиками (DAST-10)¹⁷⁰.

Выявление коморбидных состояний у людей с депрессией должно помочь в определении тактики. Если эти два состояния считаются независимыми, то оба, вероятно, потребуют специфического лечения. Если они взаимозависимы, то в игру вступают пять основных моделей.

Во-первых, последовательная модель. Например, для пациента с депрессией и пограничным расстройством личности стабилизация депрессии может быть первоначальным приоритетом перед переходом к лечению другого состояния.

Во-вторых, иерархически взвешенная модель. Однократное лечение может быть направлено на фактор более высокого порядка и, таким образом, улучшить сопутствующие условия более низкого регистра. Например, СИОЗС и/или когнитивно-поведенческая терапия могут быть полезны при коморбидных состояниях депрессии и тревоги или депрессии и обсессивно-компульсивном расстройстве.

В-третьих, модель оценивания по степени тяжести. Лечение первичного депрессивного эпизода может модулировать любые вторичные состояния или последствия. Например, если тревога возникла только с началом тяжелого меланхолического депрессивного эпизода, то лечение первичного состояния является оптимальной тактикой, предполагающей, что после его выздоровления не будет остаточной тревоги, требующей лечения, или, если она присутствует, она станет более восприимчивой к терапии.

В-четвертых, модель «мотивационного обхода». Например, человек, личностно склонный к вызывающему поведению, приводящему к кратковременным «взрывным» депрессивным состояниям, может не иметь мотивации посещать психотерапию или принимать лекарства (что, кроме того, может включать риск передозировки), но быть готовым участвовать в программе управления гневом.

В-пятых, модель управления рисками. Например, если человек с депрессией имеет первичное расстройство поведения и/или находится под воздействием наркотического вещества, то госпитализация и другие важные стратегии обеспечения безопасности пациента и/или его родственников могут быть непосредственным приоритетом.

В реалиях депрессия, связанная с множественными предшествующими и сопутствующими состояниями, ставит перед клиницистом задачу рассмотреть ряд причинно-следственных моделей и терапевтических тактик и избегать поиска лишь единственного диагноза.

Научные данные информируют нас о теоретически возможных состояниях, но их выявление зависит от диагностических навыков и инструментов, в то время как менеджмент использует терапевтическое «искусство» определения релевантной объяснительной модели, а затем представляет стратегию, которая «вписывается» в предполагаемые механизмы взаимосвязи.

СОПУТСТВУЮЩИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Имеются строгие указания на то, что депрессивный синдром в значительной степени связан с сопутствующими соматическими заболеваниями, в частности, кардиометаболическими¹⁷¹. Различные факторы, включая нездоровый образ жизни и употребление антидепрессантов, повышают риск развития соматических осложнений/заболеваний у людей с этими состояниями¹⁷². Однако в клинической практике такие коморбидные заболевания обычно игнорируются¹⁷³.

Плохое лечение этих сопутствующих заболеваний резко сокращает продолжительность жизни и увеличивает личное, социальное и экономическое бремя депрессии на протяжении всей жизни¹⁷⁴. Поэтому крайне важно повысить качество ведения общесоматического состояния людей с депрессией с целью снижения заболеваемости и преждевременной смертности.

Примерно треть людей с диагнозом депрессия имеет метаболический синдром¹⁷⁵, характеризующийся одновременным возникновением нескольких метаболических нарушений (абдоминальное ожирение, непереносимость глюкозы или инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия). Мета-аналитические данные показывают, что по сравнению с общей популяцией люди с депрессией имеют в 1,6 раза более высокий риск развития этого синдрома¹⁷⁵.

Поскольку отдельные компоненты метаболического синдрома имеют решающее значение в прогнозировании заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, рака и других связанных с ними заболеваний, их следует измерять на исходном уровне и регулярно проверять в последующем¹⁷⁶.

Клиницисты должны следить за весом каждого пациента при каждом посещении. Однако оценка центрального/абдоминального ожирения путем измерения окружности талии имеет более сильную корреляцию с инсулинорезистентностью и является более сильным предиктором развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, чем общая масса тела или индекс массы тела. Эту оценку можно легко проводить с помощью простой и недорогой сантиметровой ленты.

Поскольку стоимость исследования также невелика, а гипертензия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, АД следует регулярно оценивать с помощью механического или цифрового тонометра. Контрольный перечень необходимых обследований представлен Американским колледжем кардиологии/Американской кардиологической ассоциацией (АСС/АНА)¹⁷⁷. Важно отметить, что для диагностики повышенного артериального давления/гипертензии требуется по крайней мере два отдельных независимых измерения. Кроме того, согласно рекомендациям АСС/АНА следует проводить дополнительные измерения вне врачебных приемов для подтверждения этого диагноза¹⁷⁷.

Анализ капиллярной крови из пальца должны проводиться для выявления ранних стадий гипергликемии в исходном состоянии и через 3 мес терапии, а затем, по крайней мере, ежегодно. В идеале измерение уровня глюкозы в крови следует проводить натощак, поскольку это наиболее чувстви-

тельное измерение для выявления развивающихся нарушений толерантности к глюкозе.

Липидные показатели, особенно триглицериды и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), также должны оцениваться в исходном состоянии и через 3 мес, а затем через 12 мес. Более частый скрининг не нужен, за исключением случаев аномальных значений. Голодание обычно не требуется для определения липидного профиля.

Диагноз депрессии является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний¹⁷⁸. Согласно крупномасштабному мета-анализу, депрессия увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 1,6–2,5 раза¹⁷⁹. Выявление и коррекция модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у людей с депрессией – таких как курение, нездоровое питание, ожирение, малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя, гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, снизит риск преждевременной заболеваемости/смертности^{180,181}.

Люди с депрессией чаще курят и имеют значительно более низкое качество питания, чем население в целом. Около 60–70% из них не соответствуют рекомендациям по физической активности и ведут сидячий образ жизни в течение 8,5 ч и более в день. Около 30% имеют или имели расстройство, связанное со злоупотреблением алкоголем¹⁷³.

Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний могут быть идентифицированы с помощью одного из нескольких «калькуляторов сердечно-сосудистого риска», включая шкалы прогнозирования сердечно-сосудистого риска ВОЗ, калькулятор риска Joint British Societies (JBS3) и шкалу оценки риска Фрэнтингема (FRS-CVD), некоторые из которых доступны онлайн¹⁸²⁻¹⁸⁴. Например, графики прогнозирования риска ВОЗ количественно оценивают 10-летний риск фатального или несмертельного крупного сердечно-сосудистого события (например, инфаркта миокарда или инсульта) в зависимости от возраста, пола, артериального давления, статуса курения, общего холестерина и наличия или отсутствия сахарного диабета¹⁸³. Ценность такого прогноза заключается в том, чтобы помочь сообщить о риске, чтобы пациенты могли получить консультацию (и лечение, если это необходимо), соответствующую их уровню риска.

Депрессия также является общепризнанным фактором риска развития сахарного диабета. Мета-аналитические данные показали, что риск развития сахарного диабета 2 типа в 1,5 раза выше у людей с депрессивным синдромом по сравнению с общей популяцией¹⁸⁵. Клиницисты, оказывающие помощь людям с депрессией, должны понимать клинические особенности сахарного диабета и уметь выявлять потенциально опасные для жизни эпизоды. Врач должен проверить, есть ли у пациентов значимые факторы риска (семейный анамнез, индекс массы тела ≥ 25 , окружность талии выше критических значений).

Сопутствующие депрессии соматические заболевания имеют важное значение для разработки плана лечения. Пациенты должны быть обучены здоровому образу жизни и проходить психолого-педагогические курсы (например, обучение питанию) и поддержку (например, относительно диеты) для стимуляции. Обучение по отказу от курения в настоящее время свободно доступно в интернете (например, электронное учебное пособие National Centre for Smoking Cessation and Training)¹⁸⁶. Пациентам следует рекомендовать заниматься по крайней мере 30 мин умеренно активной деятельностью в большинство дней недели. Клиницисты должны по возможности подчеркивать важность сбалансированного потребления здоровой пищи, такой как свежие фрукты и овощи, рыба и нежирное мясо¹⁸⁷.

Если коррекция образа жизни не приносит результата, может быть показано медикаментозное лечение. Фармакологической терапией первой линии при сахарном диабете

2 типа или преддиабете является монотерапия метформином. Для фармакологического лечения артериальной гипертензии в качестве первой линии лечения могут быть использованы любые из следующих классов препаратов: тиазидные диуретики, блокаторы кальциевых каналов длительного действия, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина-II. Терапия статинами должна быть предложена для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, если 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний составляет $\geq 10\%$ ¹⁷³. В тех случаях, когда сопутствующие физические заболевания, такие как гипергликемия или гиперлипидемия, являются вторичными по отношению к антидепрессантам, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или переходе на антидепрессанты с более низким профилем риска, если это безопасно и возможно.

Предотвращение развития соматических сопутствующих заболеваний депрессии является более эффективной стратегией, чем попытка их вылечить, когда они возникли. Программа профилактики диабета является золотым стандартом и примером вмешательства в образ жизни с ключевым акцентом на профилактику¹⁸⁹. Новые данные свидетельствуют о том, что mHealth, то есть использование цифровых технологий (таких как приложения для смартфонов и фитнес-трекеры) при оказании медицинской помощи, может играть важную роль в предотвращении этих сопутствующих заболеваний. Всесторонняя оценка образа жизни будет информировать пациентов о конкретных изменениях, которые они могут внести для защиты соматического здоровья. К сожалению, до сих пор нет подходящих цифровых инструментов для комплексной оценки факторов образа жизни (например, физические упражнения, диета, сон)¹⁹⁰.

Таким образом, сегодня клиницисты обязаны обеспечить пациентам с депрессией адекватную оценку их соматического здоровья и доступ к научно-обоснованным вмешательствам в образ жизни с самого начала лечения.

СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ

Оценка семейного анамнеза у пациента с депрессией может помочь в уточнении диагноза и определении приоритетов лечения, а также может быть полезна для уточнения возможных коморбидных состояний. Также это может быть важно для некоторых пациентов для улучшения понимания их состояния.

Мета-анализ шести близнецовых исследований количественно определил наследуемость большой депрессии, согласно критериям DSM, на уровне 37%, причем, по-видимому, более высокий показатель отмечается у женщин, чем у мужчин¹⁹¹. Однако большое депрессивное расстройство по DSM, скорее всего, является гетерогенным диагнозом, включающим в себя совершенно разные депрессивные состояния, предположительно с различной степенью генетического вклада – включая, возможно, и отсутствие такового. Большой уровень наследуемости для определяемой по DSM большой депрессии был зарегистрирован у меланхоликов, чем у близнецов с немеланхолическим типом, причем риск развития большой депрессии в меланхолической подгруппе был выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов¹⁹².

Сбор семейного анамнеза депрессии и/или биполярного расстройства может оценить вероятность меланхолического состояния у пациента с диагнозом депрессии (и, таким образом, может определить приоритетность использования антидепрессантов, в частности препаратов широкого действия). Любая такая вероятность еще более возрастает, если сообщается, что член семьи был госпитализирован или совершил самоубийство, или если родственник получал (и, особенно, если с положительным эффектом) электросудорожную терапию.

Для пациентов с униполярным меланхолическим паттерном семейный анамнез биполярного расстройства сам по себе не является основанием для пересмотра диагноза (и постановки диагноза БАР). Любые сведения о родственниках, получающих антидепрессантное лекарство, имеет ограниченную полезность в уточнении депрессивного подтипа в свете широкого использования этих препаратов в довольно различных депрессивных (и других) состояниях в последнее время.

У депрессивных пациентов с выраженной коморбидной тревожностью семейный анамнез тревоги или наличие родственников, являющихся явными «тревожниками» (и отсутствие отчетливой семейной анамнеза депрессии), может переоценить диагноз немеланхолической депрессии и подразумевать тревогу как весьма вероятный предрасполагающий фактор. В таких сценариях тактики ведения включают последовательный подход (например, лечение депрессии, а затем устранение предрасполагающей тревоги) или трансдиагностическую модель лечения (например, назначение СИОЗС и/или начало когнитивно-поведенческой терапии) для одновременного лечения обоих состояний.

У депрессивных пациентов с определенной отягощенной наследственностью по коморбидным состояниям (например, СДВГ, расстройствам поведения) диагностическая вероятность таких расстройств повышается при наличии семейного анамнеза.

Если в семейном анамнезе выявляется аффективное расстройство, то уточнение препаратов, оказавшихся эффективными для родственника, теоретически может оказаться полезным при определении выбора лечения самого пациента. Однако на клиническом уровне такая информация, по-видимому, не дает четкого специфического «сигнала», и существует лишь несколько исследований, документирующих высокую согласованность ответа на один и тот же положительный антидепрессант у членов семьи¹⁹³. Однако имеются четкие указания на то, что семейный анамнез по депрессии и/или биполярному расстройству указывает на большую вероятность ответа на увеличение дозы лития у лиц с резистентной к лечению депрессией¹⁹⁴.

Изучение семейного анамнеза изначально лучше всего решать путем поиска такой информации у пациента, но ложноотрицательные данные не являются редкостью как следствие того, что семья «скрывает» такую информацию от пациента, чаще всего в связи со стигматизацией или культуральными факторами.

В то время как совместное интервью «при свидетелях» с одним или несколькими членами семьи, как правило, является разумным для любой первоначальной оценки, оно может быть особенно важным в таких случаях. По-прежнему поражает высокая частота того, что член семьи называет родственника, который был госпитализирован с депрессией или покончил с собой, или даже сообщает о наличии депрессии у себя, когда сам пациент не сообщил о какой-либо семейной истории.

Некоторые инструменты для оценки семейного анамнеза у пациентов с депрессией использовались в исследовательских целях, например e Diagnostic Interview for Genetic Studies¹⁹⁵ и Family Informant Schedule and Criteria¹⁹⁶, но для средней семьи их проведение занимает несколько часов. Были также предложены краткие инструменты скрининга, такие как скрининг семейной истории (FHS)¹⁹⁷, который может быть пригоден для использования в клинических условиях. Этот опросник адресуется семейному информатору, который сообщает о себе и других биологических родственниках (родителях, братьях и сестрах и потомстве). Это занимает от 5 до 20 мин, так как каждый вопрос задается только один раз обо всех членах семьи как группы.

Озабоченность пациента любой ролью генетических факторов в развитии депрессивного состояния позволяет

вести потенциально терапевтически эффективный диалог. Для тех, кто страдает меланхолией, информация о том, что ее причина, вероятно, «неизбежности» унаследования заболевания (сродни развитию генетически детерминированного физического заболевания, такого как диабет 1-го типа), часто обнадеживает, если ранее они оценивали свое состояние как отражающее ограничение личности, а также прогрессирующее формирование зависимости от лекарств. Для пациентов с немеланхолической депрессией диалог о генетических «причинах» может уступить более слабым прямым и даже косвенным генетическим связям (например, семейная история тревоги, предрасполагающая их к повышенной тревожности и, в свою очередь, к депрессии) или может позволить клиницисту сформулировать большую значимость психосоциальных факторов по сравнению с генетическими. Некоторые пациенты заинтригованы исследованиями, демонстрирующими взаимодействие генов и окружающей среды, с такими данными, позволяющими клиницисту сообщить им, что депрессию не следует рассматривать как обязательно «полностью средовое» или «полностью генетически обусловленное» заболевание.

В целом, всесторонний семейный анамнез может помочь в уточнении диагноза и, таким образом, привести к приоритетным стратегиям ведения пациента. Собирая такую информацию, клиницисту также предоставляется возможность осознать и умерить любые опасения пациента по поводу «передачи» его/ее расстройства настроения и тем самым укрепить терапевтический альянс.

РАННИЕ СРЕДОВЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Все больше достоверных данных о том, что тяжелые условия раннего детства могут играть роль в последующем развитии депрессии. В систематическом обзоре¹⁹⁸, включавшем проспективные когортные исследования, было рассчитано суммарное соотношение шансов между жестоким обращением в детстве и депрессией в размере 2,03, причем доли, относящиеся к популяции, указывают на то, что более половины случаев депрессии в мире потенциально связаны с субъективным жестоким обращением в детстве.

Продолжают изучаться конкретные вопросы, в том числе связь различных типов неблагополучия в раннем возрасте с депрессией, причинно-следственные связи между ними и последующей депрессией, а также с различными характерными чертами депрессии¹⁹⁹.

Неблагополучное детство подразумевает воздействие либо жестокого обращения (сексуального, физического или эмоционального), либо пренебрежения (физического или эмоционального). Эмоциональное насилие и пренебрежение могут быть особенно сильно связаны с депрессией^{200,201}. Другие родительские факторы, такие как меньшая теплота или гиперопека, связанные с депрессией у молодых людей, могут иметь более тонкое влияние²⁰².

Период неблагоприятных событий также может быть важным, по причине повышенной уязвимости на определенных этапах развития, однако необходима дальнейшая работа для более точного определения таких временных промежутков²⁰³.

Причинно-следственная связь между неблагополучным детством и последующей депрессией предполагает взаимодействия генов и окружающей среды, и может привести к нейробиологическим изменениям (например, изменения в структурах мозга и нейронных связях, в нейроэндокринной системе, а воспалительном ответе) и когнитивно-аффективным изменениям (например, сверхнастороженность, эмоциональная дисрегуляция, низкая чувствительность к вознаграждению)²⁰⁴. Причинно-следственные механизмы могут различаться в зависимости от того, связаны они с перенесенным угрожающим состоянием и утратой. Важно

отметить, что некоторые предикторы депрессии после жестокого обращения в детстве, например, межличностные отношения, могут быть модифицируемы²⁰⁶.

Неблагополучное детство связано с риском возникновения, сохранения и рецидива депрессии. Кроме того, это было связано с учащенной коморбидностью депрессии с другими психическими расстройствами, повышенной суицидальностью и большей резистентностью к лечению. Пропорции риска, обусловленные популяцией, предполагают, что устранение детских травм приведет к снижению вероятности развития расстройств настроения на 22,9% с большей редукцией симптоматики при раннем начале, чем при более поздней депрессии²⁰⁷.

Учитывая данные литературы, оценка анамнеза по неблагополучному детству является важнейшим компонентом комплексной характеристики пациента с депрессией. Однако следует иметь в виду ряд ключевых вопросов. Во-первых, сообщения о невзгодах обязательно субъективны, и существует возможность предвзятого отзыва. Во-вторых, важно исследовать не только произошедшие события, но и ключевые аспекты субъективного опыта и присвоенного ему значения. В-третьих, личность и социокультурный фон могут влиять как на опыт, так и на сведения о ранних невзгодах. Получение анамнеза о неблагополучном детстве, которая также включает в себя акцент на преодолении и жизнестойкости, может быть полезным для решения этих проблем.

The Childhood Experience of Care and Abuse (CECA) – это комплексное интервью для оценки неблагополучного детства²⁰⁸. Хотя оно позволяет осуществлять детальный сбор информации, его проведение занимает много времени и требует подготовки интервьюеров. Более того, информация о его клинической полезности ограничена.

Несколько коротких самоопросников были использованы в исследовательских условиях и могут быть рассмотрены для клинической практики. К ним относятся более короткий самоопросник, основанный на CECA (CECA.Q)²⁰⁹, и опросник детской травмы²¹⁰. Краткая форма опросника детской травмы содержит 28 пунктов, оценивающих пять областей жестокого обращения в детстве: эмоциональное пренебрежение, физическое пренебрежение, эмоциональное насилие, физическое насилие и сексуальное насилие.

Существует также ряд инструментов для оценки моделей воспитания детей раннего возраста. В схемной терапии был использован The Young Parenting Inventory (YPI), с помощью которого удобно оценивать стили раннего воспитания и того, как они могут быть связаны с ранними дезадаптивными паттернами²¹¹. Опросник включает 72 пункта, которые ретроспективно оценивают воспринимаемый родительский опыт в отношении каждого ключевого воспитателя. Этот показатель предназначен для использования в сочетании с опросником Young Schema Questionnaire (YSQ)²¹², оценивающим 18 ранних дезадаптивных паттернов.

Факт наличия неблагополучного детства может повлиять на планирование лечения депрессии несколькими способами. Во-первых, он может быть связан с преждевременным прекращением лечения²¹³, возможно, из-за более слабого терапевтического альянса. Эта ассоциация может присутствовать во всех видах психотерапии; поэтому любая конкретная терапия должна оцениваться, как лучше всего решить эту проблему в соответствии со своей собственной теоретической основой.

Во-вторых, можно рассмотреть конкретные доказательные психотерапевтические методы, разработанные для пациентов с детскими травмами, такие как травмо-ориентированное лечение депрессии, чтобы обеспечить более конкретную направленность. Однако такие вмешательства были разработаны лишь недавно, и доказательная база их эффективности остается предварительной.

В-третьих, наличие неблагополучного детства может быть связано со снижением реакции как на фармакотерапию, так и на психотерапию. Это не влияет на выбор лечения как такового, а скорее указывает на необходимость пристальной курации. Действительно, многие пациенты с депрессией и детскими травмами хорошо реагируют на медикаментозное лечение и/или психотерапию с течением времени, и поэтому ключ в том, что необходимо стимулировать пациентов продолжать терапию^{216,217}.

НЕДАВНИЕ СРЕДОВЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Стрессовые факторы окружающей среды могут играть роль в процессе ускорения развития депрессии. В литературе, посвященной этой теме, используются все более сложные проекты исследований²¹⁸, в том числе работы по ряду стресс-факторов, исследования по оценке стресса, исследования по уязвимым группам населения, а также ряд исследований по взаимодействию генов и окружающей среды.

Стрессовые факторы, связанные с развитием депрессии, включают в себя основные жизненные события (например, серьезные соматические заболевания, стихийные бедствия, насилие со стороны сексуального партнера), хронические стрессовые факторы (например, насилие в обществе, отсутствие гарантий занятости, расовая дискриминация) и различные ежедневные проблемы. Кроме того, имеются данные, что средовые факторы, которые связаны с депрессией, включают в себя негативные аспекты рабочей среды²¹⁹, рост значимости социальных сетей и увеличение ежедневно проводимого времени у экрана^{220,221}, неблагоприятные условия жизни²²², увеличение загрязнения воздуха, а также усиление шума^{223,224} и повышение температуры окружающей среды²²⁵.

Индивидуальная реакция на стресс-факторы отличается, отчасти из-за различий в оценке стресса. Причинными факторами, имеющими отношение к оценке стресса, являются как генетические, так и средовые (например, предыдущее воздействие стрессогенных факторов). Актуальность стрессогенных факторов различается на протяжении всей жизни, отчасти из-за того, что считается наиболее стрессогенным на конкретной стадии развития^{226,227}.

К группам населения с повышенной уязвимостью к стрессовым факторам относятся пациенты, находящиеся на длительном лечении²²⁸, лица, ухаживающие за больными, женщины, находящиеся в послеродовом периоде^{229,230}, лица без определенного места жительства²³¹, иммигранты и беженцы²³²; лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендеры; и другие стигматизированные группы людей²³³. Среди ухаживающих лиц, особый риск имеют те, кто ухаживает за детьми с нарушениями интеллекта и развития, или за членами семьи с деменцией²³⁴.

Поэтому анамнез воздействия окружающей среды является важнейшим компонентом всесторонней оценки у лиц, страдающих депрессией, особенно у лиц из уязвимых групп. Полуструктурированные опросники, такие как Life Event and Difficulty Schedule (LEDS)²³⁵, в основном используются в исследовательских условиях. Они включают вопросы для оценки объективных аспектов тяжести жизненных событий и хронических стрессовых факторов, а также субъективного опыта человека о том, насколько угрожающими или разрушительными они были.

Для использования в клинической практике может подойти целый ряд самоопросников для оценки жизненных событий и хронических стрессовых факторов. Они включают в себя шкалу стрессогенности жизненных событий (PERI-LES)²³⁶, перечень угрожающих событий (LTE)²³⁷ и анкету жизненных событий и стрессов (QSLE)²³⁸, каждая из которых была валидизирована психометрическими исследованиями.

В PERI-LES перечислены 102 события, которые широко используются в эпидемиологических исследованиях. LTE была специально разработана как более короткая и емкая версия; она оценивает 12 недавних жизненных событий, которые связаны с долгосрочной угрозой. QSLE была разработана, с целью охватить всю жизнь; она оценивает 18 жизненных событий, которые происходят в детстве, подростковом и взрослом возрасте, отмечая возраст, в котором они произошли, и их воздействие на личность. Таким образом, это может быть полезным клиническим дополнением. Дополнительная работа по оценке клинической полезности этих инструментов является оправданной.

В рамках клинического сбора анамнеза могут быть полезны целенаправленные клинические вопросы, касающиеся аспектов работы и обстановки в районе, включая социальные сети и время за экранами гаджетов. Также постоянно уделяется внимание использованию моментальной средовой оценке для измерения ежедневных жизненных стрессов и реакций. Хотя они, как правило, их оценка ограничиваются рамками исследований, в настоящее время для сбора такой информации о средовой обстановке врачи-клиницисты и пациенты могут использовать целый ряд приложений.

По сравнению с традиционными дневниками, мобильные технологии обладают потенциальными преимуществами в нескольких аспектах, в частности – это автоматизация процесса, которая позволяет получить более увлекательный опыт, а также обеспечить обратную связь в режиме реального времени между пациентами и врачами²⁴¹. В условиях проведения исследований самоотчеты с оценкой среды могут быть интегрированы с данными, полученными как от встроенных датчиков, так и от носимых биосенсоров. Однако лишь немногие клинические исследования сосредоточены на этих технологиях, и необходима дальнейшая работа по формированию исследовательских подходов для клинических целей^{239,240}.

Всеобъемлющее клиническое обследование пациента с депрессией должно включать в себя тщательную оценку семьи и социальных сетей пациента, а также качество межличностных отношений. Использование опросник для исследования межличностных проблем является ключевой стратегией в межличностной терапии, но это также может быть полезно и в обычной клинической практике. Первоначально опросник для исследования межличностных проблем состоял из 127 пунктов, но в настоящее время доступен ряд более коротких (например, 32 пункта) версий, которые могут быть полезны при оценке межличностных взаимодействий²⁴².

Наличие средовых стресс-факторов может влиять на планирование лечения депрессии различными способами. Во-первых, возникновение и восприятие текущих хронических стрессовых факторов и ежедневных проблем будет служить информационной основой терапевтической работы. В межличностной терапии наличие межличностных стрессовых факторов является непосредственной целью терапии. В когнитивно-поведенческой терапии можно отметить, что стресс-факторы и проблемы, с которыми личность сталкивается ежедневно, вызывают определенные схемы или мысли, которые, в свою очередь, приводят к неадекватным эмоциям.

Во-вторых, в случае серьезных стрессовых ситуаций можно рассмотреть возможность лечения депрессии с упором на травму²¹⁴. Депрессия, как и посттравматическое стрессовое расстройство, может быть отмечена навязчивыми и мучительными воспоминаниями о травмирующих событиях, которые могут быть использованы в качестве терапии вмешательствами, ориентированными на травму. Однако такие вмешательства были разработаны лишь недавно, и доказательная база их эффективности остается малоизученной.

В-третьих, в то время как взаимосвязь между тяжелыми и стойкими средовыми стресс-факторами и менее жесткой реакцией на фармакотерапию и психотерапию может быть гипотетической, многие пациенты с депрессией и средовыми стресс-факторами действительно хорошо реагируют на фармакотерапию и/или психотерапию с течением времени. Наличие постоянных серьезных средовых стресс-факторов не влияет на выбор лечения, а, скорее, подчеркивает необходимость строгого выбора терапии, которая включает в себя выраженную направленность на устранение таких стресс-факторов.

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ/ЖИЗНЕСТОЙКОСТЬ

Растет объем работы над факторами, которые защищают от возникновения депрессии или снижают ее продолжительность. Эта работа включает разработку теоретических основ концептуализации различных видов защитных факторов, изучение причинно-следственных связей и механизмов, способствующих повышению устойчивости, а также изучение защитных факторов и устойчивости в особо уязвимых группах населения.

Защитные факторы от возникновения депрессии варьируются от факторов, затрагивающих отдельного человека и его/ее семью, до факторов, относящихся к более широкой популяции. К ним относятся: трудоустройство²⁴³, использование позитивных копинг-стратегий²⁴⁴, более тесные близкие отношения²⁴⁵, проживание в местах с более высокой этнической плотностью²⁴⁶ и более активное социальное взаимодействие²⁴⁷.

Работа по изучению возможных путей и процессов, лежащих в основе устойчивости к депрессии, находится на удивительно ранней стадии. Для выявления путей необходимо изучение генетических и средовых факторов, которые могут включать в себя специфические когнитивно-аффективные процессы, нейронную схему и молекулярные механизмы. Некоторые результаты имеют очевидную клиническую значимость: например, работа над механизмами, лежащими в основе защитного воздействия здорового питания и снижения веса, отказ от употребления психоактивных веществ²⁴⁹, увеличение ежедневной кардиоаэробики²⁵⁰, а так же благоприятная рабочая и жизненная среда^{219,222}.

Важно отметить, что растет количество литературы о поддержке особенно уязвимых групп населения, таких как женщины в послеродовом периоде²⁵¹, лица, ухаживающие за больными²²⁹, а также лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендеры²⁵¹.

Всеобъемлющее клиническое обследование пациента с депрессией должно включать анамнез защитных факторов и устойчивости к стрессовым факторам. Nesse²⁵³ использовали аббревиатуру SOCIAL для обозначения ключевых защитных факторов, которые должны быть учтены в таком анамнезе: социальные ресурсы, включая друзей, группы и социальное влияние; профессия, будь то оплачиваемая работа или другие социальные роли; дети и семья, включая родственников; доход и источники материальных ресурсов; способности, внешний вид, здоровье, время и другие личные ресурсы; а так же любовь и секс в близких отношениях.

Несколько приведенных ниже вопросов могут помочь врачу лучше понять человека и его ресурсы SOCIAL. К примеру, существуют ли безопасные способы получить достаточное количество этого ресурса, насколько важен для вас этот ресурс, есть ли противоречия между тем, что вы хотите и тем, что у вас есть, а так же, какие что в основном вы пытаетесь сделать, получить или предотвратить в этой области?

Был разработан ряд самоопросников по устойчивости к факторам, способным провоцировать депрессию, которые могут использоваться в исследовательских условиях²⁵⁴. Шкала жизнеспособности Коннора-Дэвидсона²⁵⁵ может

представлять особый интерес для клиницистов, поскольку она кажется чувствительной к изменениям во время лечения. Версия этой шкалы, состоящая из 10 пунктов, была изучена на различных группах населения; ее пункты отражают способность терпимо относиться к таким переживаниям, как изменения в мире или личные проблемы. Краткая шкала жизнестойкости²⁵⁷ ориентирована на способность абстрагироваться от стрессовых факторов жизни; это 6-пунктная шкала, которая также может быть рассмотрена для клинического использования.

Для оценки защитных факторов также могут оказаться полезными такие самоопросники, как многомерная шкала восприятия социальной поддержки (Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS))²⁵⁹ и восприятия социального ранга, напр., шкала субъективного социального статуса (McArthur Subjective Social Status Scale (MSSSS))²⁵⁹, хотя для оценки защитных факторов необходима дальнейшая работа по целесообразности их клинического применения. MSPSS представляет собой 12-пунктную самоотчетную меру для субъективной оценки социальной поддержки со стороны семьи, друзей и близких. MSSSS представляет собой визуальную шкалу субъективно оцениваемого социального ранга, состоящую из двух пунктов. Данный инструмент оценки состоит из двух лестниц, на которые люди ставят себя; первая оценивает размещение в обществе, а вторая – размещение в сообществе.

Знания о защитных факторах могут повлиять на план лечения депрессии. Там, где присутствуют защитные факторы, можно поощрять их поддержание, и, наоборот, при отсутствии модифицируемых защитных факторов решение этой проблемы может быть частью целевого лечения. Например, появляется все больше доказательств ценности здорового питания и физических упражнений при лечении депрессии²⁶⁰.

Таким образом, можно рассматривать варианты лечения депрессии, которые акцентируют внимание на повышении жизнестойкости и защитных факторов. Например, все больше доказательств значимости когнитивной терапии, основанной на осознанности (МВСТ), и терапии принятия и ответственности (АСТ) в лечении депрессии, хотя требуется дальнейшая работа, чтобы определить, каким пациентам данные направления могут принести наибольшую пользу в процессе лечения²⁶⁴⁻²⁶⁶.

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ ПОСТРОЕНИЯ

У пациентов с депрессией наблюдаются дисфункциональные когнитивные построения на тему потерь, неудач, никчемности и отверженности, что приводит к негативным представлениям о себе, о мире и будущем (когнитивная триада) и негативной предвзятости при восприятии информации^{267,268}.

Процесс формулирования дисфункциональных когнитивных построений заложил основу для развития когнитивной терапии и последующих психотерапевтических усовершенствований, включенных в рубрику когнитивно-поведенческих стратегий²⁶⁹. Когнитивная перестройка является центральной частью этого подхода: построения могут быть изменены в ходе курса психотерапии для достижения функциональной роли^{268,269}.

В дополнение к опросу по анамнезу жизни и использованию дневника, имеются еще инструменты для выявления дисфункциональных когнитивных построений²⁶⁹. Для данных целей были разработаны и валидизированы такие подробные опросники как шкала дисфункциональной точки зрения²⁷⁰, а также краткие чек-листы, такие как перечень когнитивных построений²⁶⁹.

У людей с депрессией когнитивные негативные предубеждения часто связаны с нарушением способности вос-

производить прошлые воспоминания для улучшения текущего состояния настроения²⁷¹. Обращалось внимание на когнитивные построения, которые при депрессии препятствуют сбалансированному уровню психологического благополучия (т.е. самообладанию, личностному росту, цели в жизни, автономии, приятно себя, позитивным отношениям с окружающими)²⁷². Широко используемая и проверенная шкала-самоопросник – шкалы психологического благополучия²⁷³ – предназначена для выявления таких нарушений.

Также доступны специальные инструменты для оценки эутимии (наличие положительных эмоций и психологического благополучия, то есть баланс и интеграция психических сил, объединяющий взгляд на жизнь, который определяет действия и чувства, а также устойчивость к стрессу)^{272,274}. Они включают в себя краткую шкалу самооценки (шкалу эутимии) и клинический интервью по эутимии^{272,274}.

Распространено мнение, что оценка дисфункциональных когнитивных построений при депрессии имеет отношение только к проведению когнитивно-поведенческой терапии²⁶⁹ или психотерапевтических стратегий, улучшающих самочувствие²⁷². Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что подобные взгляды можно поставить под сомнение.

В условиях депрессивного эпизода изучение когнитивных нюансов может дать дополнительную информацию по таким сложным клиническим вопросам, как суицидальные мысли и психогенная боль^{267,275,276}, а также о тяжести стрессовых обстоятельств внешней среды²⁷⁷. Например, высокая степень чувства безнадежности и отсутствие цели в жизни могут увеличить риск суицида^{267,275}. Пациент, чьи симптомы хорошо купируются фармакотерапией, но подвергающийся серьезным стрессам в жизни и имеющий дисфункциональные когнитивные построения, может нуждаться в дополнительной психотерапии.

Проспективные исследования показали, что более негативно предвзятая самоиндефикация связана с худшим клиническим прогнозом²⁷¹. И наоборот, наличие незатронутых сфер психологического благополучия может являться предиктором более благоприятного прогноза²⁷⁶.

Важность оценки дисфункциональных когнитивных построений возрастает, когда пациенты достигают улучшения своей симптоматики с помощью фармакотерапии и/или психотерапии. Негативные построения могут присутствовать на латентном уровне, после ремиссии депрессивного эпизода²⁶⁷, и вызывать негативные автоматические мысли, что под влиянием стрессовых жизненных событий приводит к рецидивам болезни.

Имеются данные, что дисфункциональные когнитивные построения являются предиктором начала нового депрессивного эпизода²⁷⁹. Во время ремиссии их анализ может предполагать использование когнитивно-поведенческой терапии и/или психотерапевтических стратегий, улучшающих самочувствие, с целью купирования резидуальной симптоматики и, таким образом, улучшения долгосрочных исходов депрессии¹³⁵.

Кроме того, дисфункциональные когнитивные построения (например, «что бы я ни делал, это не сработает», «я должен все держать под контролем»), скорее всего, повлияют на индивидуальное отношение к лекарствам²⁸⁰. Если у пациента есть проблемы с приверженностью к терапии антидепрессантами, то это та клиническая область, которую стоит изучить. Опросник отношения к лекарствам (DAI) – это краткая анкета²⁸⁰, которая может упростить такое исследование.

Таким образом, оценка дисфункциональных когнитивных построений во время острых проявлений депрессивного расстройства, и особенно после ремиссии, может обозначить основные различия, имеющие отношение к прогнозу и лечению, среди пациентов, которые кажутся обманчиво похожими, поскольку их диагноз совпадает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная статья дает систематическое описание основных доменов, которые следует учитывать в рамках, предпринимаемых в настоящее время попыток персонализации курации депрессии. Инструменты, которые были разработаны для оценки этих доменов, внимательно рассмотрены на предмет пригодности их использования в повседневной клинической практике. Предварительные данные исследований о значимости и актуальности каждого домена при выборе лечения резюмированы, а основные несоответствия, которые должны быть рассмотрены в дальнейших исследованиях, обозначены. В случаях, когда имеющиеся данные указывают на то, каким образом в текущей ситуации неопределенности курация депрессии может быть хотя бы в некоторой степени персонализирована, это подчеркивается.

Цели этого исследования заключаются в следующем: а) усилить вновь возникающий в настоящее время интерес к персонализации курации депрессии; б) помочь в определении переменных, которые будут учитываться при разработке методик компьютерного моделирования или других сложных моделей прогнозирования в этой области; в) помочь в выборе простых, предпочтительно самоотчетных инструментов оценки, которые могут быть включены в комплексные опросники или инструментарию, нуждающиеся в апробации в крупных наблюдательных исследованиях; г) поддержать клиницистов в их попытках уже сейчас персонализировать лечение депрессии, когда стандартизированные инструменты по выбору лечения, подтвержденные исследованиями, отсутствуют.

Можно возразить, что большинство клиницистов осознают, что депрессия – это гетерогенный синдром, и что некоторые из них разработали собственные критерии выбора оптимального антидепрессанта и/или психотерапии для конкретного пациента. Эти критерии обычно основаны на личном опыте, взаимодействии с более опытными коллегами, докладах или презентациях на встречах, посвященных механизмам действия антидепрессантов, которые зачастую представляют собой руководство для принятия бездоказательных клинических решений, не подтвержденных клиническими исследованиями²⁸¹. Таким образом, большинство врачей, вероятно, будут поддерживать текущие инициативы по описанию клинической характеристики отдельных пациентов, которым поставлен диагноз депрессии, для ее систематизирования. Скорее всего, это произойдет, если различные уровни и формы создания данной характеристики предусмотрят реальные сценарии в условиях имеющихся ресурсов, а так же социально-культурный контекст (включая потребности особых групп населения, таких как этнические меньшинства), организацию системы здравоохранения, клинические традиции.

Нельзя отрицать того факта, что многие клиницисты не любят использовать формальные инструменты оценки в своей обычной практике, и даже официальные диагностические системы обычно не всегда используются в клинических условиях. Однако наш опыт работы с DSM-III и ее «преемниками» весьма показателен в этом отношении. Хотя эти руководства по диагностике не часто используются в ежедневной практике, некоторые элементы их описаний отдельных психических расстройств на самом деле были включены большинством клиницистов в их личные «прототипы» этих расстройств, что, вероятно, сделало надежность психиатрического диагноза, хотя и далекой от оптимальной, однако более высокой, чем в 1970-х. Что-то подобное может произойти, если будут разработаны инструменты для помощи принятия решений в повседневной клинической практике по персонализации ведения депрессии и других психических расстройств: хотя официально эти инструменты могут использоваться меньшинством врачей, некоторые их элементы мо-

гут быть внедрены большинством клиницистов в их характеристику отдельных пациентов, тем самым делая ее более надежной и полезной, чем она есть сегодня.

В последние десятилетия регулирующие органы поощряют документирование «эквивалентности» любого нового антидепрессанта уже консолидированному, что косвенно препятствует поиску различий между этими препаратами и, следовательно, поиску соответствия характеристик отдельных пациентов с депрессией с индивидуальными доступными типами вмешательств. Неудивительно, что в клинических исследованиях характеристика набранных пациентов с депрессией зачастую бывает несколько груба, что сводится к применению шкалы выраженности депрессии. Сравнения между антидепрессантами и психотерапией, а также между различными психотерапевтическими техниками, страдают от тех же самых «рамок», что, таким образом, создает результаты исследований, которые, кажется, предполагают, что почти все методы лечения депрессии, будучи «эквивалентными», легко взаимозаменяемы. Однако даже при наличии такой ограниченной информации, полученной в результате клинических испытаний, недавний вторичный анализ доступных баз данных свидетельствует о том, что действительно могут существовать клинические показатели, связанные с реакцией на различные антидепрессанты и/или на лечение антидепрессантами по сравнению с конкретными психотерапевтическими методами^{11,12}. Представленная статья направлена на поощрение и поддержку этих разработок, которые, несомненно, требуют большой выборки пациентов (т.е. объединение результатов различных исследований, которые используют одни и те же инструменты оценки) и использования инновационных стратегий анализа данных.

Наш обзор также демонстрирует, что ведение пациентов с диагнозом депрессия можно персонализировать уже сегодня, в нескольких плоскостях, помимо выбора определенного антидепрессанта или психотерапии. Несколько разделов статьи, например, по нейрокогниции и сопутствующим соматическим заболеваниям подчеркивают, что современное лечение депрессии становится все более сложным, и что некоторые из его компонентов уже могут быть достоверно персонализированы в повседневной клинической практике на основе имеющихся научных данных.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что не смотря на то, что внимание в этой работе сфокусировано на клинических характеристиках, это не означает, что мы недооцениваем предпринимаемые в настоящее время усилия по выявлению биологических маркеров, которые могут помочь в персонализации лечения депрессии. Существуют различные мнения о текущем статусе этого направления исследований, но мы думаем, что на настоящий момент нет ни одного маркера, пригодного для использования в повседневной клинической практике. С другой стороны, мы считаем, что более точная клиническая характеристика пациентов с депрессией, выходящая за рамки синдромального диагноза, может в значительной степени способствовать выявлению этих маркеров и более однородных подтипов депрессии.

Очевидно, что инициативы, отраженные в настоящем документе, находятся в процессе реализации. Комментарии и дополнения относительно этой темы приветствуются и могут быть рассмотрены в дальнейшем при обновлении этой публикации.

Благодарности

Joshua R. Oltmanns (University of Kentucky, Lexington, KY, USA) contributed to the section on personality traits. Johan Detraux and Davy Vancampfort (University Psychiatric Centre KU Leuven, Kortenberg, Belgium) contributed to the section on physical comorbidities.

Библиография

1. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121-2.
2. Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments? *Am J Psychiatry* 2010;167:1445-55.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
4. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
8. World Health Organization. ICD-11 guidelines. <https://gcp.network/en/>.
9. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS et al. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2016;209:427-8.
10. Driessen E, Cuijpers P, Hollon SD et al. Does pretreatment severity moderate the efficacy of psychological treatment of adult outpatient depression? A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:668-80.
11. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments. A symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-8.
12. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019;18:183-91.
13. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:243-50.
14. Iniesta R, Malki K, Maier W et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res* 2016;78:94-102.
15. Kessler RC. The potential of predictive analytics to provide clinical decision support in depression treatment planning. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:32-9.
16. Howard L, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry* 2020;19:313-27.
17. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D et al. Diagnosing major depressive disorder I. A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:158-63.
18. McGlinchey JB, Zimmerman M, Young D et al. Diagnosing major depressive disorder VIII. Are some symptoms better than others? *J Nerv Ment Dis* 2006;194:785-90.
19. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. What are «good» depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 2016;189:314-20.
20. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Soc Sci Med* 2017;183:151-62.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
22. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
24. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
25. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
26. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR et al. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med* 1996;26:477-86.

27. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965;12:63-70.
28. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* 2017;208:191-7.
29. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women. Analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1100-6.
30. Magovecic M, Addis ME. The Masculine Depression Scale: development and psychometric evaluation. *Psychol Men Masc* 2008;9:117-32.
31. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and developmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
32. Uher R, Farmer A, Maier W et al. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med* 2008;38:289-300.
33. Li Y, Aggen S, Shi S et al. The structure of the symptoms of major depression: exploratory and confirmatory factor analysis in depressed Han Chinese women. *Psychol Med* 2014;44:1391-1401.
34. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
35. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V et al. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
36. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
37. Uher R, Maier W, Hauser J et al. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *Br J Psychiatry* 2009;194:252-9.
38. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-60.
39. Kraemer HC. Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: a parametric approach. *Stat Med* 2013;32:1964-73.
40. Kessler RC, van Loo HM, Wardenar KJ et al. Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:22-36.
41. Pedrelli P, Blais MA, Alpert JE et al. Reliability and validity of the Symptoms of Depression Questionnaire (SDQ). *CNS Spectr* 2014;19:535-46.
42. Dong M, Zeng LN, Lu L et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med* 2019;49:1691-1704.
43. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR et al. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis of 50 years of research. *Psychol Bull* 2017;143:187-232.
44. Posner K, Brown GK, Stanley B et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168:1266-77.
45. Trivedi MH, Wisniewski SR, Morris DW et al. Concise Health Risk Tracking scale: a brief self-report and clinician rating of suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 2011;72:757-64.
46. Hirschfeld RMA, Williams JBW, Spitzer RL et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *J Clin Psychiatry* 2000;157:1873-5.
47. Parker G, Fletcher K, Barrett M et al. Screening for bipolar disorder: the utility and comparative properties of the MSS and MDQ measures. *J Affect Disord* 2008;109:83-9.
48. Zimmerman M, Coryell W, Pfohl B et al. The validity of four definitions of endogenous depression. II. Clinical, demographic, familial, and psychosocial correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:234-44.
49. Parker G, McCraw S, Blanch B et al. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features. *J Affect Disord* 2013;144:199-207.
50. Melartin T, Leskela U, Rytala H et al. Co-morbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder. *Psychol Med* 2004;34:1443-52.
51. Coryell W. The facets of melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(Suppl. 433):31-6.
52. Brown WA. Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(Suppl. 433):125-9.
53. Cuijpers P, Weitz E, Lamers F et al. Melancholic and atypical depression as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression. *Depress Anxiety* 2017;34:246-56.
54. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996;39:1-6.
55. Taylor MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord* 2008;105:1-14.
56. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998;12(Suppl. B):S99-111.
57. Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087-206.
58. Maj M, Pirozzi R, Di Caprio EL. Major depression with mood-congruent psychotic features: a distinct diagnostic entity or a more severe subtype of depression? *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:439-44.
59. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD004044.
60. First MB, Williams JBW, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM-5 – Research Version (SCID-5-RV). Arlington: American Psychiatric Publishing, 2015.
61. Zimmerman M, Chelminski I. A scale to screen for axis I disorders in psychiatric outpatients: performance of the Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire. *Psychol Med* 2006;36:1601-11.
62. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry* 2008;23:40-8.
63. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry* 2013;203:3-5.
64. Rosenblat JD, McIntyre RS. Treatment recommendations for DSM-5-defined mixed features. *CNS Spectr* 2017;22:147-54.
65. Stahl SM, Morrisette DA, Faedda G et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr* 2017;22:203-19.
66. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
67. Zimmerman M, Chelminski I, Young D et al. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 mixed features specifier of major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;168:357-62.
68. Zimmerman M, Martin J, McGonigal P et al. Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2019;36:31-8.
69. Papakostas G, Stahl S, Krishen A et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1287-92.
70. Zimmerman M, Kerr S, Kiefer R et al. What is anxious depression? Overlap and agreement between different definitions. *J Psychiatr Res* 2019;109:133-8.
71. Zimmerman M, Chelminski I, Young D et al. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:601-7.
72. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry* 1988;145:306-11.
73. Łojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2447-56.
74. Meesters Y, Gordijn MC. Seasonal affective disorder, winter type: current insights and treatment options. *Psychol Res Behav Manag* 2016;9:317-27.
75. Pjrek E, Friedrich ME, Cambioli L et al. The efficacy of light therapy in the treatment of seasonal affective disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2020;89:17-24.
76. Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Gaynes BN et al. Second-generation antidepressants for preventing seasonal affective disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD011268.
77. Forneris CA, Nussbaumer-Streit B, Morgan LC et al. Psychological therapies for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD011270.

78. Nussbaumer-Streit B, Forneris CA, Morgan LC et al. Light therapy for pre-venting seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD011269.
79. Rosenthal NE, Bradt GJ, Wehr TA. *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ)*. Bethesda: National Institute of Mental Health, 1984.
80. Thompson C, Cowan A. The Seasonal Health Questionnaire: a preliminary validation of a new instrument to screen for seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 2016;64:89-98.
81. Zimmerman M, Posternak MA, Friedman M et al. Which factors influence psychiatrists' selection of an antidepressant? *Am J Psychiatry* 2004;161:1285-9.
82. Zimmerman M, Morgan TA, Stanton K. The severity of psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2018;17:258-75.
83. O'Sullivan RL, Fava M, Agustin C et al. Sensitivity of the six-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:379-84.
84. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB et al. A clinically useful depression outcome scale. *Compr Psychiatry* 2008;49:131-40.
85. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Int Med* 2001;16:606-13.
86. Zimmerman M, Martinez J, Friedman M et al. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? *J Clin Psychiatry* 2012;73:1287-91.
87. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
88. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
89. Mosca D, Zhang M, Prieto R et al. Efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in major depressive disorder patients by age group and severity of depression at baseline. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:182-92.
90. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1102-9.
91. Lorenzo-Luaces L, Zimmerman M, Cuijpers P. Are studies of psychotherapies for depression more or less generalizable than studies of antidepressants? *J Affect Disord* 2018;234:8-13.
92. Guo T, Xiang YT, Xiao L et al. Measurement-based care versus standard care for major depression: a randomized controlled trial with blind raters. *Am J Psychiatry* 2015;172:1004-13.
93. Yeung AS, Jing Y, Brennenman SK et al. Clinical Outcomes in Measurement-based Treatment (COMET): a trial of depression monitoring and feedback to primary care physicians. *Depress Anxiety* 2012;29:865-73.
94. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515-27.
95. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41:1165-74.
96. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2029-40.
97. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015;56:279-82.
98. McIntyre RS, Anderson N, Baune BT et al. Expert consensus on screening and assessment of cognition in psychiatry. *CNS Spectr* 2019;24:154-62.
99. Millan MJ, Agid Y, Brüne M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141-68.
100. Gorwood P, Corruble E, Falissard B et al. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry* 2008;165:731-9.
101. Roddy DW, Farrell C, Doolin K et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. *Biol Psychiatry* 2019;85:487-97.
102. Zuckerman H, Pan Z, Park C et al. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:655.
103. Harrison JE, Lam RW, Baune BT et al. Selection of cognitive tests for trials of therapeutic agents. *Lancet Psychiatry* 2016;3:499.
104. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR et al. The THINC-integrated tool (THINC-it) screening assessment for cognitive dysfunction: validation in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:873-81.
105. Mansur RB, Cha DS, Woldeyohannes HO et al. Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: a bidirectional relationship? *Neuromolecular Med* 2014;16:658-68.
106. Hammar Å, Semkowska M, Borgen IMH et al. A pilot study of cognitive remediation in remitted major depressive disorder patients. *Appl Neuropsychol Adult* (in press).
107. Listunova L, Bartolovic M, Kienzle J et al. Predictors of cognitive remediation therapy improvement in (partially) remitted unipolar depression. *J Affect Disord* 2020;264:40-9.
108. Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L et al. A systematic review of cognitive effects of exercise in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:285-95.
109. Abdel Latif A, Nasreldin M, Abdel Kader A et al. A randomized study comparing the short-term neurocognitive outcome of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with depression. *J Psychiatr Pract* 2020;26:23-36.
110. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:1557-67.
111. Rosenblatt JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv082.
112. Connolly SL, Alloy LB. Rumination interacts with life stress to predict depressive symptoms: an ecological momentary assessment study. *Behav Res Ther* 2017;97:86-95.
113. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 2: The influence of gender and type of impairment. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34-7.
114. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006;163:148-50.
115. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients (1). *J Affect Disord* 2015;174:390-6.
116. De Fruyt J, Demyttenaere K. Quality of life measurement in antidepressant trials: is there an added value? *Psychother Psychosom* 2009;78:212-9.
117. Theofilou P. Quality of life: definition and measurement. *Eur J Psychol* 2013;9:150-62.
118. Moos RH, Nichol AC, Moos BS. Global Assessment of Functioning ratings and the allocation and outcomes of mental health services. *Psychiatr Serv* 2002;53:730-7.
119. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey (SF-36). www.rand.org.
120. World Health Organization. WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0). www.who.int.
121. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). www.who.int.
122. World Health Organization. Model Disability Survey. www.who.int.
123. Endicott J, Nee J, Harrison W et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:321-6.
124. Demyttenaere K, Mortier P, Kiekens G et al. Is there enough «interest in and pleasure in» the concept of depression? The development of the Leuven Affect and Pleasure Scale (LAPS). *CNS Spectr* 2019;24:265-74.
125. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guide-lines on measuring subjective well-being. www.oecd.org.
126. Skantze K, Malm U. A new approach to facilitation of working alliances based on patients' quality of life goals. *Nord J Psychiatry* 1994;48:37-55.
127. Carpinello B, Lai GL, Pariante CM et al. Symptoms, standards of living and subjective quality of life: a comparative study of

- schizophrenic and de-pressed out-patients. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:235-41.
128. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A et al. What is important in being cured from depression: does discordance between physicians and patients matter? (2). *J Affect Disord* 2015;174:372-7.
 129. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making – the pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366:780-1.
 130. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.1
 31. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
 132. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:20-34.
 133. Detre TP, Jarecki H. *Modern psychiatric treatment*. Philadelphia: Lippincott, 1971.
 134. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:872-80.
 135. Guidi J, Tomba E, Cosci F et al. The role of staging in planning psychotherapeutic interventions in depression. *J Clin Psychiatry* 2017;78:456-63.
 136. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. *Am J Psychiatry* 2016;173:128-37.
 137. Von Wolff A, Holzel LP, Westphal A et al. Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2012;12:61.
 138. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-9.
 139. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
 140. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
 141. 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.
 142. Widiger TA (ed). *The Oxford handbook of the five-factor model*. New York: Oxford University Press, 2017.
 143. Tackett JL, Lahey B. Neuroticism. In: Widiger TA (ed). *The Oxford handbook of the five factor model*. New York: Oxford University Press, 2017:39-56.
 144. Widiger T, Oltmanns JR. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry* 2017;16:144-5.
 145. Sauer-Zavala S, Wilner JG, Barlow DH. Addressing neuroticism in psychological treatment. *Personal Disord* 2017;8:191-8.
 146. Mullins-Sweatt SN, Hopwood CJ, Chmielewski M et al. Treatment of personality pathology through the lens of the hierarchical taxonomy of psychopathology: developing a research agenda. *Pers Ment Health* 2020;14:123-41.
 147. Presnall J. Disorders of personality: clinical treatment from a five factor model perspective. In: Widiger TA, Costa PT (eds). *Personality disorders and the five-factor model of personality*. Washington: American Psychological Association, 2013:409-32.
 148. Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV et al. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2008;53:361-70.
 149. Mulder RT, Horwood J, Tyrer P et al. Validating the proposed ICD-11 domains. *Pers Ment Health* 2016;10:84-95.
 150. Dixon-Gordon KL, Turner BJ, Chapman AL. Psychotherapy for personality disorders. *Int Rev Psychiatry* 2011;23:282-302.
 151. Cuijpers P, Reynolds CF 3rd, Donker T et al. Personalized treatment of adult depression: medication, psychotherapy, or both? A systematic review. *De-press Anxiety* 2012;29:855-64.
 152. Joyce PR, McKenzie JM, Carter JD et al. Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. *Br J Psychiatry* 2007;190:503-8.
 153. Costa PT, McCrae RR. *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1992.
 154. Goldberg LR, Johnson JA, Eber HW et al. The international personality item pool and the future of public-domain personality measures. *J Res Pers* 2006;40:84-96.
 155. Mullins-Sweatt SN, Jamerson JE, Samuel DB et al. Psychometric properties of an abbreviated instrument of the five-factor model. *Assessment* 2006;13:119-37.
 156. Soto CJ, John OP. The next Big Five Inventory (BFI-2): developing and assessing a hierarchical model with 15 facets to enhance bandwidth, fidelity, and predictive power. *J Pers Soc Psychol* 2017;113:117-43.
 157. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
 158. Oltmanns JR, Widiger TA. A self-report measure for the ICD-11 dimensional trait model proposal: the Personality Inventory for ICD-11. *Psychol Assess* 2018;30:154-69.
 159. Bagby RM, Farvolden P. The Personality Diagnostic Questionnaire-4 (PDQ-4). In: Hilsenroth MJ, Segal DL, Hersen M (eds). *Comprehensive handbook of psychological assessment*, Vol. 2. New York: Wiley, 2004:122-33.
 160. Widiger TA, Smith GT. Personality and psychopathology. In: John OP, Robins R, Pervin LA (eds). *Handbook of personality: theory and research*, 3rd ed. New York: Guilford, 2008:743-69.
 161. Copeland WE, Shanahan L, Costello J et al. Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:764-72.
 162. Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder: same genes, (partly) different environments – Revisited. *Br J Psychiatry* 1996;168(Suppl. 30):68-75.
 163. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-7.
 164. Meyer TJ, Miller ML, Metzger R et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;6:487-95.
 165. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
 166. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-6.
 167. Foa EB. *Posttraumatic Stress Diagnostic Scale: manual*. Minneapolis: National Computer Systems, 1995.
 168. Conners CK, Erhardt D, Sparrow EP. *Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS)*. North Tonawanda: Multi-Health Systems, 1999.
 169. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB et al. *The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary care*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
 170. Skinner HA. The drug abuse screening test. *Addict Behav* 1982;7:363-71.
 171. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
 172. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, anti-depressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
 173. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
 174. De Hert M, Detraux J. Reversing the downward spiral for people with severe mental illness through educational innovations. *World Psychiatry* 2017;16:41-2.
 175. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44:2017-28.
 176. De Hert M, Cohen D, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry* 2011;10:138-51.
 177. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AA-PA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American Col-

- lege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e426-83.
178. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31-40.
 179. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
 180. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:795-808.
 181. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
 182. Garg N, Muduli SK, Kapoor A et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J* 2017;69:458-63.
 183. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019;7:e1332-45.
 184. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
 185. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M et al. Type 2 diabetes in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalence estimates and predictors. *Depress Anxiety* 2015;32:763-73.
 186. UK National Centre for Smoking Cessation and Training. Training and assessment programme. www.ncscet.co.uk.
 187. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
 188. Gates J, Killackey E, Phillips L et al. Mental health starts with physical health: current status and future directions of non-pharmacological interventions to improve physical health in first-episode psychosis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:726-42.
 189. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Prevention Programme. www.cdc.gov.
 190. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
 191. Flint J, Kendler K. The genetics of major depression. *Neuron* 2014;81:484-503.
 192. Kendler KS. The diagnostic validity of melancholic major depression in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:299-304.
 193. Franchini L, Serretti A, Gasperini M et al. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res* 1998;32:255-9.
 194. Sugawara H, Sakamoto K, Harada T. Prediction of efficacy of lithium augmentation for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2010;125:165-8.
 195. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA et al. Diagnostic Interview for Genetic Studies: rationale, unique features and training: NIMH Genetics initiative. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:849-59.
 196. Chapman TF, Mannuzza S, Klein DF et al. Effects of informant mental disorder on psychiatric family history data. *Am J Psychiatry* 1994;151:574-9.
 197. Weissman MM, Wickramaratne P, Adams P et al. Brief screening for family psychiatric history: the Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:675-82.
 198. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med* 2016;46:717-30.
 199. Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:20-36.
 200. Mandelli L, Petrelli C, Serretti A. The role of specific early trauma in adult depression: a meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry* 2015;30:665-80.
 201. Infurna MR, Reichl C, Parzer P et al. Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;190:47-55.
 202. Yap MB, Pilkington PD, Ryan SM et al. Parental factors associated with depression and anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014;156:8-23.
 203. Herzog JI, Schmahl C. Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the life-span. *Front Psychiatry* 2018;9:420.
 204. Jaffee SR. Child maltreatment and risk for psychopathology in childhood and adulthood. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:525-51.
 205. McLaughlin KA, Sheridan MA, Nelson CA. Neglect as a violation of species-expectant experience: neurodevelopmental consequences. *Biol Psychiatry* 2017;82:462-71.
 206. Braithwaite EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M et al. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1162.
 207. 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.
 208. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1419-35.
 209. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM et al. The Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA-Q): validation in a community series. *Br J Clin Psychol* 2005;44:563-81.
 210. Bernstein DP, Stein J, Newcomb M et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 2003;27:169-90.
 211. Louis JP, Wood AM, Lockwood G. Psychometric validation of the Young Parenting Inventory – Revised (YPI-R2): replication and extension of a commonly used parenting scale in Schema Therapy (ST) research and practice. *PLoS One* 2018;13:e0205605.
 212. Phillips K, Brockman R, Bailey PE et al. Young Schema Questionnaire – Short Form Version 3 (YSQ-S3): preliminary validation in older adults. *Aging Ment Health* 2019;23:140-7.
 213. Gibbons MBC, Gallop R, Thompson D et al. Predictors of treatment attendance in cognitive and dynamic therapies for major depressive disorder delivered in a community mental health setting. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:745-55.
 214. Dominguez S, Drummond P, Gouldthorp B et al. A randomized controlled trial examining the impact of individual trauma-focused therapy for individuals receiving group treatment for depression. *Psychol Psychother (in press)*.
 215. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
 216. Christensen MC, Florea I, Loft H et al. Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma. *J Affect Disord* 2020;263:258-66.
 217. Talbot NL, Chaudron LH, Ward EA et al. A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed women with sexual abuse histories. *Psychiatr Serv* 2011;62:374-80.218.
 218. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
 219. Madsen IEH, Nyberg ST, Magnusson Hanson LL et al. Job strain as a risk factor for clinical depression: systematic review and meta-analysis with additional individual participant data. *Psychol Med* 2017;47:1342-56.
 220. Seabrook EM, Kern ML, Rickard NS. Social networking sites, depression, and anxiety: a systematic review. *JMIR Ment Health* 2016;3:e50.
 221. Wang X, Li Y, Fan H. The associations between screen time-based sedentary behavior and depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2019;19:1524.
 222. Rautio N, Filatova S, Lehtiniemi H et al. Living environment and its relationship to depressive mood: a systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2018;64:92-103.
 223. Clark C, Crumpler C, Notley AH. Evidence for environmental noise effects on health for the United Kingdom Policy Context: a systematic

- ic review of the effects of environmental noise on mental health, well-being, quality of life, 292 *World Psychiatry* 19:3 – October 2020 cancer, dementia, birth, reproductive outcomes, and cognition. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(2).
224. 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.
 225. Thompson R, Hornigold R, Page L et al. Associations between high ambient temperatures and heat waves with mental health outcomes: a systematic re-view. *Public Health* 2018;161:171-91.
 226. Bottino SMB, Bottino CMC, Regina CG et al. Cyberbullying and adolescent mental health: systematic review. *Cad Saude Publica* 2015;31:463-75.
 227. Barnett A, Zhang CJP, Johnston JM et al. Relationships between the neighborhood environment and depression in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2018;30:1153-76.
 228. Chau R, Kissane DW, Davison TE. Risk factors for depression in long-term care: a systematic review. *Clin Gerontol* 2019;42:224-37.
 229. Pinquart M, Sorensen S. Associations of caregiver stressors and uplifts with subjective well-being and depressive mood: a meta-analytic comparison. *Aging Ment Health* 2004;8:438-49.
 230. Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:99-137.
 231. 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.
 232. Foo SQ, Tam WW, Ho CS et al. Prevalence of depression among migrants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1986.
 233. Valentine SE, Shepherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. *Clin Psychol Rev* 2018;66:24-38.
 234. Scherer N, Verhey I, Kuper H. Depression and anxiety in parents of children with intellectual and developmental disabilities: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0219888.
 235. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:525-34.
 236. Dohrenwend BS, Krasnoff L, Askenasy AR et al. Exemplification of a method for scaling life events: the Peri Life Events Scale. *J Health Soc Behav* 1978;19:205-29.
 237. Brugha TS, Cragg D. The List of Threatening Experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:77-81.
 238. Butjosa A, Gómez-Benito J, Myin-Germeys I et al. Development and validation of the Questionnaire of Stressful Life Events (QSLE). *J Psychiatr Res* 2017;95:213-23.
 239. Yang YS, Ryu GW, Choi M. Methodological strategies for ecological momentary assessment to evaluate mood and stress in adult patients using mobile phones: systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11215.
 240. Colombo D, Fernández-Álvarez J, Patané A et al. Current state and future directions of technology-based ecological momentary assessment and intervention for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Med* 2019;8:465.
 241. Myin-Germeys I, Kasanova Z, Vaessen T et al. Experience sampling methodology in mental health research: new insights and technical developments. *World Psychiatry* 2018;17:123-32.
 242. McFarquhar T, Luyten P, Fonagy P. Changes in interpersonal problems in the psychotherapeutic treatment of depression as measured by the Inventory of Interpersonal Problems: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018;226:108-23.243.
 243. van der Noordt M, IJzelenberg H, Droomers M et al. Health effects of employment: a systematic review of prospective studies. *Occup Environ Med* 2014;71:730-6.
 244. Cairns KE, Yap MB, Pilkington PD et al. Risk and protective factors for depression that adolescents can modify: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2014;169:61-75.
 245. Ozer EJ, Lavi I, Douglas L et al. Protective factors for youth exposed to violence in their communities: a review of family, school, and community moderators. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2017;46:353-78.
 246. Becares 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.
 247. Perez E, Brañen C, Boyer G et al. Neighbourhood community life and health: a systematic review of reviews. *Health Place* 2019;61:102238.
 248. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A et al. Healthy dietary indices and risk of de-pressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 2019;24:965-86.
 249. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:426-34.
 250. Kandola A, Ashdown-Franks G, Stubbs B et al. The association between cardiorespiratory fitness and the incidence of common mental health disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;257:748-57.
 251. Ni PK, Siew Lin SK. The role of family and friends in providing social support towards enhancing the wellbeing of postpartum women: a comprehensive systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2011;9:313-70.
 252. Hall WJ. Psychosocial risk and protective factors for depression among lesbian, gay, bisexual, and queer youth: a systematic review. *J Homosex* 2018;65:263-316.
 253. Nesse RM. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. New York: Dutton, 2019.
 254. Windle G, Bennett KM, Noyes J. A methodological review of resilience measurement scales. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:8.
 255. Connor KM, Davidson JR. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
 256. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007;20:1019-28.
 257. Smith BW, Dalen J, Wiggins K et al. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008;15:194-200.
 258. Zimet GD, Powell SS, Farley GK et al. Psychometric characteristics of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pers Assess* 1990;55:610-7.
 259. Adler NE, Epel ES, Castellazzo G et al. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: preliminary data in healthy white women. *Health Psychol* 2000;19:586-92.
 260. Firth J, Marx W, Dash S et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2019;81:265-80.
 261. Reynolds CF 3rd. Building resilience through psychotherapy. *World Psychiatry* 2019;18:289-91.
 262. Chmitorz A, Kunzler A, Helmreich I et al. Intervention studies to foster resilience – A systematic review and proposal for a resilience framework in future intervention studies. *Clin Psychol Rev* 2018;59:78-100.
 263. Joyce S, Shand F, Tighe J et al. Road to resilience: a systematic review and meta-analysis of resilience training programmes and interventions. *BMJ Open* 2018;8:e017858.
 264. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA et al. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:169-83.
 265. Bai Z, Luo S, Zhang L et al. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) to reduce depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;260:728-37.
 266. Hofmann SG, Hayes SC. Therapeutic change processes link and clarify targets and outcomes. *World Psychiatry* 2019;18:287-8.
 267. Beck AT. Depression: clinical, experimental and theoretical aspects. New York: Harper & Row, 1967.
 268. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF et al. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford, 1979.
 269. Wright JH, Brown GK, Thase ME et al. Learning cognitive-behavior therapy, 2nd ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2017.
 270. Beck AT, Brown G, Steer RA et al. Factor analysis of Dysfunctional Attitude Scale in a clinical population. *Psychol Assess* 1991;3:478-83.
 271. LeMoult J, Gotlib IH. Depression: a cognitive perspective. *Clin Psychol Rev* 2019;69:51-66.
 272. Fava GA, Guidi J. The pursuit of euthymia. *World Psychiatry* 2020;19:40-50.
 273. Ryff CD. Psychological well-being revisited. *Psychother Psychosom* 2014;83:10-28.
 274. Carrozino D, Svicher A, Patierno C et al. The Euthymia Scale: a clinimetric approach. *Psychother Psychosom* 2019;88:119-21.

275. MacLeod A. Euthymia: why it really does matter. *World Psychiatry* 2020;19:1-2.
276. Guidi J, Piolanti A, Gostoli S et al. Mental pain and euthymia as transdiagnostic clinimetric indices in primary care. *Psychother Psychosom* 2019;88: World Psychiatry 19:3 – October 2020 293252-3.
277. McEwen BS. The untapped power of allostasis promoted by healthy life-style. *World Psychiatry* 2020;19:57-8.
278. Wood AM, Joseph S. The absence of positive psychological (eudemonic) well-being as a risk factor for depression. *J Affect Disord* 2010;122:213-7.
279. LeMoult J, Kircanski K, Prasad G et al. Negative self-referential processing predicts the recurrence of major depressive episodes. *Clin Psychol Sci* 2017;5:174-81.
280. De Las Cuevas C, de Leon J. A clinimetric approach for improving the measurement of pharmacophobia with replication in two other samples. *Psychother Psychosom* 2019;88:116-8.
281. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 2008;68(Suppl. E1):4-7.
- DOI:10.1002/wps.20771