Прогнозирование результатов психотерапии при хронической депрессии на основе персонализированных симптоматических сетей

Lea Schumacher[1], Jan Philipp Klein[2], Martin Hautzinger[3], Martin Härter[1], Elisabeth Schramm[4], Levente Kriston[1]

[1]Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; [2]Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University of Lübeck, Lübeck, Germany; [3]Department of Psychology, Eberhard Karls University Tübingen, Tübingen, Germany; [4]Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany.

Психотерапевтические методы демонстрируют умеренную эффективность в лечении депрессии. Предполагается, что персонализация лечения может привести к улучшению результатов. Сетевая теория психопатологии предлагает новый подход, согласно которому взаимодействие симптомов, отображаемое в персонализированных симптоматических сетях, может определять планирование лечения для конкретного пациента. В исследовании приняли участие 254 пациента с хронической депрессией, получавших специфическую или неспецифическую психотерапию в течение 48 недель. Изучалась прогностическая ценность персонализированных симптоматических сетей в отношении тяжести депрессии (по оценке наблюдателя) на момент окончания лечения, через год и через два года после завершения терапии. Персонализированные симптоматические сети были сформированы на основе многоуровневой векторной авторегрессионной модели с учетом временной динамики симптомов, оцениваемых пациентами. Для прогнозирования результатов терапии использовались статистические параметры, описывающие структуру этих персонализированных сетей. Во-первых, применялись показатели центральности симптомов в качестве предикторов. Во-вторых, использовался метод машинного обучения для отбора параметров, характеризующих силу попарных связей между симптомами. Результаты показали, что данные о персонализированных симптоматических сетях значительно повышают точность прогнозирования тяжести депрессии по оценке наблюдателя на момент завершения лечения по сравнению с обычными исходными ковариатами. Аналогичные результаты были получены при прогнозировании тяжести депрессии через год и два года после окончания терапии. Попарные связи между симптомами оказались более надежными предикторами тяжести депрессии на момент окончания терапии и через год, чем параметры центральности симптомов. Требуется репликация и внешняя валидация полученных результатов, методологические разработки и исследование возможных способов внедрения, прежде чем персонализированные сети можно будет надежно использовать в клинической практике. Тем не менее наши результаты указывают на то, что структура персонализированных симптоматических сетей может предоставить ценную информацию для персонализации лечения хронической депрессии.

Ключевые слова: сетевая теория, персонализация лечения, психотерапия, депрессия, прогнозирование исходов, машинное обучение, персонализированые симптоматические сети, попарные связи симптомов, показатели центральности симптомов

Lea Schumacher, Jan Philipp Klein, Martin Hautzinger, Martin Härter, Elisabeth Schramm, Levente Kriston. Predicting the outcome of psychotherapy for chronic depression by person-specific symptom networks. ***World Psychiatry*****. 2024;23(3):411-420**

Для лечения депрессии доступны различные методы, включая фармакотерапию и психотерапию. Эти методы обычно оцениваются по их общей эффективности в выборках пациентов, при этом средний размер эффекта характеризуется как умеренный. Тем не менее значительное число пациентов не отвечает на существующие методы терапии.

Несмотря на то что имеющиеся данные свидетельствуют о снижении средней тяжести симптомов в группе в целом, такие групповые эффекты не могут быть непосредственно применены к отдельному пациенту. В рандомизированных контролируемых исследованиях часто не учитываются персональные различия в эффективности лечения и их причины. Это ограничивает информационную базу для клиницистов, стремящихся принимать научно обоснованные решения при лечении конкретных пациентов. В связи с этим исследования в области персонализированного лечения психических расстройств, также называемого «прецизионной психиатрией», приобретают все большую актуальность.

Сетевая теория психопатологии предлагает новый подход к персонализации лечения. Согласно этой теории, психические расстройства возникают и поддерживаются за счет причинно-следственных взаимодействий между симптомами. Предполагается, что возникновение одного симптома вызывает появление других симптомов, а взаимодействия между симптомами обуславливают устойчивость проблем с психическим здоровьем. С этой точки зрения, лечение должно быть направлено на факторы, вызывающие конкретные симптомы, на сами симптомы или на связи между ними.

Для индивидуального планирования лечения были предложены персонализированные симптоматические сети, отражающие связи между симптомами у конкретного человека. Согласно сетевой теории, такая сеть может указывать, на какие конкретные симптомы или связи между симптомами следует направить лечение в первую очередь. Гипотеза центральности предполагает, что следует воздействовать на симптомы, занимающие наиболее центральное положение в сети, то есть имеющие наибольшее количество или наиболее сильные связи с другими симптомами, поскольку улучшение этих симптомов приведет к улучшению многих других симптомов. Кроме того, теория предполагает, что лечение должно ослаблять (сильные) связи между симптомами, чтобы возникновение одного симптома перестало вызывать другие симптомы.

На данный момент существует недостаточно эмпирических данных, подтверждающих гипотезу центральности и приоритетность сильных симптоматических связей. Предыдущие исследования показали, что индексы центральности, основанные на кросс-секционных межличностных сетях, не могли точно предсказать изменение симптоматики, особенно в сравнении с традиционно используемыми несетевыми параметрами, такими как исходная тяжесть симптомов. Аналогично, связность исходных кросс-секционных сетей не прогнозировала ответ на лечение при учете дисперсии исходной тяжести симптомов.

Однако исследования кросс-секционных симптоматических сетей основаны на межиндивидуальной вариативности, то есть на том, как различные представители определенной популяции различаются по проявлению симптомов в конкретный момент времени. Они показывают, насколько вероятно, что индивиды в популяции, демонстрирующие определенный симптом в конкретный момент времени, также проявят другие симптомы в тот же момент. Таким образом, кросс-секционные сети отражают симптоматические связи в определенной группе. Это отличается от лонгитюдных симптоматических сетей, которые могут быть построены на основе повторных наблюдений за каждым индивидом. Эти сети основаны на внутрииндивидуальной вариативности во времени, то есть на том, как проявление симп-

томов меняется с течением времени у конкретного человека. Следовательно, лонгитюдные сети могут показать для конкретного человека, связано ли возникновение одного симптома с возникновением другого симптома в ближайший момент времени, и, таким образом, позволяют исследовать персонализированные симптоматические связи.

В целом лонгитюдные сети указывают на симптоматические связи, характерные для конкретного пациента, тогда как кросс-секционные сети показывают симптоматические связи для определенной группы. Утверждается, что результаты, полученные при кросс-секционном анализе групповых эффектов, нельзя непосредственно применять к отдельному человеку без принятия серьезных и зачастую нереалистичных допущений. Более того, считается, что лечение вызывает изменения в динамике симптомов у каждого конкретного человека. Поэтому лонгитюдные персонализированные сети с большей вероятностью содержат релевантную информацию для прогнозирования ответа на лечение, нежели кросс-секционные сети.

Первоначальные исследования лонгитюдных симптоматических сетей показали, что связанные с лечением гипотезы сетевой теории могли быть частично подтверждены эмпирическими данными. Более того, персонализированные сетевые параметры в сочетании с некоторыми ковариатами – исходным функциональным нарушением, полом, уровнем образования, особенностями личности и трудностями в соблюдении режима лечения – с заметной точностью прогнозировали преждевременное прекращение лечения расстройств настроения и тревожных расстройств.

Тем не менее лонгитюдные персонализированные симптоматические сети, построенные на основе повторных измерений, расходились с собственным восприятием пациентами их симптоматических сетей, и методологические проблемы оценки лонгитюдных персонализированных сетей остались нерешенными. Кроме того, пока нет консенсуса относительно того, как выбирать мишени терапии на основе персонализированных симптоматических сетей. Основным препятствием является неопределенность в отношении того, какие из различных параметров, описывающих структуру персонализированной сети, следует выбирать для планирования лечения. Два наиболее часто рассматриваемых варианта – это информация о центральности симптомов и информация о попарных связях между симптомами.

Если параметры, описывающие структуру персонализированных симптоматических сетей до лечения или их изменение в ходе лечения прогнозируют результат терапии, это может служить дополнительным подтверждением ценности симптоматических сетей для планирования и мониторинга лечения. В данном исследовании мы стремились оценить, как структура лонгитюдных персонализированных симптоматических сетей до лечения и их изменение в ходе психотерапии (как специфической, так и неспецифической) связаны с результатами лечения пациентов с хронической депрессией.

МЕТОДЫ

Процедура исследования

В данном исследовании использовались данные крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования психотерапии хронической депрессии. Пациенты из восьми клинических центров Германии были рандомизированы в две группы для получения либо специфической (когнитивно-поведенческая система анализа психотерапии, КПСАП), либо неспецифической (поддерживающей) психотерапии в течение 48 недель. Тяжесть депрессии оценивалась на исходном уровне, при завершении лечения, а также через один и два года после окончания терапии с использованием 24-пунктовой версии шкалы депрессии Гамильтона (HRSD-24). Оценка проводилась опытными и подготовленными специалистами, использующими слепой метод. Дополнительно пациенты оценивали тяжесть своей депрессии на каждом сеансе с помощью 28-пунктового Опросника депрессивной симптоматики (IDS). В анализ были включены только те пункты IDS, которые соответствуют девяти симптомам депрессии по DSM-5, с последующей их дихотомизацией.

Исследование было одобрено этическими комитетами Университета Фрайбурга и всех участвующих центров, все участники предоставили письменное информированное согласие. Оригинальное исследование было предварительно зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (NCT00970437). Все анализы, проведенные в данном исследовании, были предварительно зарегистрированы на платформе Open Science Framework (см. дополнительную информацию).

Статистический анализ

Персонализированные симптоматические сети

Обзор анализа данных представлен на рисунке 1. Все персонализированные симптоматические сети основаны на построении одномерной многоуровневой модели для каждого симптома. Эта модель оценивает, связано ли наличие симптома на каждом терапевтическом сеансе с наличием этого же симптома и всех других симптомов на предыдущем сеансе. В данной модели временные связи между симптомами могут линейно изменяться в ходе лечения (усиливаться или ослабевать), причем эти изменения во времени могут различаться между группами терапии.

Многоуровневая модель включает случайные эффекты для каждого индивида относительно временных связей между симптомами и их изменений. Это означает, что помимо моделирования временных связей между симптомами и их изменений в ходе лечения на групповом уровне (то есть для «среднестатистического пациента»), модель также предоставляет так называемые оценки случайных эффектов. Эти оценки показывают, насколько сильно каждый конкретный пациент отличается от среднего показателя, и демонстрируют для каждого индивида, насколько сильно симптомы связаны друг с другом на исходном уровне и как эти связи меняются в процессе лечения.

Мы использовали оценки случайных эффектов для каждого индивида для построения персонализированных симптоматических сетей. Для каждого пациента мы рассчитали, насколько сильно все симптомы были связаны друг с другом на каждом сеансе, и объединили эту информацию в персонализированные симптоматические сети для данного сеанса. Эти сети показывают, как каждый симптом в определенный момент времени связан с самим собой и со всеми другими симптомами в следующий момент времени.

Панель B на рисунке 1 демонстрирует пример симптоматической сети отдельного пациента. В данном примере в начале лечения наличие проблем со сном прогнозировало наличие этого же симптома на следующем сеансе, что отображено стрелкой, направленной от этого симптома к нему же. Проблемы со сном также прогнозировали потерю удовольствия/интереса, изменение аппетита/веса, подавленное настроение, сниженную самооценку и утомляемость, что обозначено соответствующими стрелками. Связи данного симптома от сеанса к сеансу изменялись на протяжении лечения, что отражено в сети на момент завершения терапии.

Для описания персонализированных симптоматических сетей мы использовали показатели центральности симптомов и парные симптоматические связи.

В качестве меры центральности симптома мы использовали исходящую центральность (outstrength centrality), которая показывает, насколько связан симптом в данной сети. Мы рассчитали исходящую центральность каждого симптома путем суммирования абсолютной силы всех «исходящих» связей этого симптома со всеми другими симптомами в соответствующей персонализированной сети. В примере конкретного пациента на рисунке 1 центральность проблем со сном в начале лечения рассчитывается путем суммирования силы исходящих связей этого симптома с самим собой, потерей удовольствия/интереса, изменением аппетита/веса, подавленным настроением, сниженной самооценкой и утомляемостью (см. рисунок 1, панель C). Затем мы вычислили изменение исходящей центральности каждого симптома в ходе лечения.

Таблица 1. Обзор оцениваемых моделей

Потенциальные предикторы	Ковариационная модель	Базовая модель центральности симптомов	Модель изменения центральности симптомов	Базовая модель симптоматических связей	Модель изменения симптоматических связей
Общие ковариаты	x	x	x	x	x
Центральность всех симптомов до начала лечения		x	x	x	x
Изменение центральности всех симптомов в процессе лечения			x		x
Все парные симптоматические связи до начала лечения				x	x
Изменение всех парных симптоматических связей в процессе лечения					x
Количество (отобранных) предикторов	10	19	28	24 (Завершение лечения). 30 (Катамнез через один год после завершения лечения). 16 (Катамнез через два года после завершения лечения)	37 (Завершение лечения). 27 (Катамнез через один год после завершения лечения). 14 (Катамнез через два года после завершения лечения)

Общие ковариаты включали исходную тяжесть депрессии по оценке клинициста, группу лечения и исследовательский центр.

В качестве меры парных симптоматических связей мы использовали величину каждой симптоматической связи, присутствующей в сети (то есть силу каждой стрелки в сети). Парные симптоматические связи были рассчитаны для каждой возможной пары симптомов, начиная от связи «проблемы со сном → потеря удовольствия/интереса» до связи «проблемы с концентрацией → утомляемость» у пациента, представленного на рисунке 1, панель C. Для оценки изменения парных симптоматических связей мы использовали соответствующие оценки изменений из ранее описанной многоуровневой модели.

Прогнозирование тяжести депрессии по оценке наблюдателя

Центральность симптомов в сети и парные симптоматические связи использовались для прогнозирования результатов лечения (рисунок 1, панель C). Были оценены пять различных моделей с разными предикторами и статистическими подходами. Таблица 1 предоставляет обзор (более подробное описание см. в дополнительной информации).

Все прогностические модели оценивались относительно переменных исхода, представленных тяжестью депрессии по оценке наблюдателя, измеренной по шкале HRSD-24 в конце лечения, через один год и через два года после завершения терапии. Отсутствующие данные по оценке тяжести депрессии наблюдателем были восполнены с использованием алгоритма расширения данных.

Ковариационная модель включала только переменные, обычно используемые в качестве предикторов в рандомизированных контролируемых исследованиях, то есть исходную тяжесть депрессии по оценке наблюдателя (HRSD-24), группу лечения и исследовательский центр. Модель исходной центральности симптомов и модель изменения центральности симптомов добавляли параметры для каждого симптома в качестве прогностических переменных. Первая включала меру центральности (исходящую силу) всех симптомов на исходном уровне в дополнение к обычным ковариатам в качестве предикторов. Последняя также включала изменение исходящей силы каждого симптома в ходе лечения. Эти три модели были оценены с использованием байесовской иерархической линейной регрессии. Мы использовали методы выборки Марковских цепей Монте-Карло со слабо информативными априорными распределениями для оценки моделей.

Дополнительно мы использовали машинное обучение для исследования двух моделей, которые также включали информацию о парных симптоматических связях. Модель исходных симптоматических связей включала тяжесть депрессии по оценке наблюдателя на исходном уровне, группу лечения, исследовательский центр, исходящую силу всех симптомов на исходном уровне и силу всех симптоматических связей на исходном уровне как потенциальные предикторы. Модель изменения симптоматических связей также добавляла к набору потенциальных предикторов изменение исходящей силы всех симптомов в ходе лечения и скорость изменения всех симптоматических связей в ходе лечения. Мы использовали алгоритм эмпирической байесовской эластичной сети (Empirical Bayes Elastic Network, EBEN) для отбора наиболее важных предикторов из большого числа потенциальных предикторов для каждой модели. Параметры пенализации для EBEN были определены с использованием перекрестной проверки с исключением по одному. На основе отбора ненулевых предикторов алгоритмом EBEN мы провели анализ линейной регрессии с использованием методов выборки Марковских цепей Монте-Карло со слабо информативными априорными распределениями для отобранных предикторов и всех исходов (см. также дополнительную информацию).

Для оценки прогностической точности мы рассчитали байесовский коэффициент детерминации R^2 с поправкой на количество предикторов и размер выборки. Для каждой модели и каждого исхода были проанализированы калибровочные графики, сопоставляющие наблюдаемые и прогнозируемые значения. Для формального сравнения всех моделей мы использовали апостериорные распределения скорректированного R^2 для расчета вероятности превосходства одной модели над другой.

Был проведен ряд анализов чувствительности для оценки надежности полученных результатов. Во-первых, мы исследовали, улучшает ли включение исходной тяжести каждого конкретного симптома (вместо суммарного показателя всех симптомов) прогностическую точность ковариационной модели. Во-вторых, мы оценили эффект добавления двухфакторного взаимодействия между (изменением) центральности симптомов и группой лечения в модели центральности симптомов. В-третьих, мы рассчитали модели взаимосвязи симптомов, включая только ассоциации симптомов без их центральности в пуле потенциальных

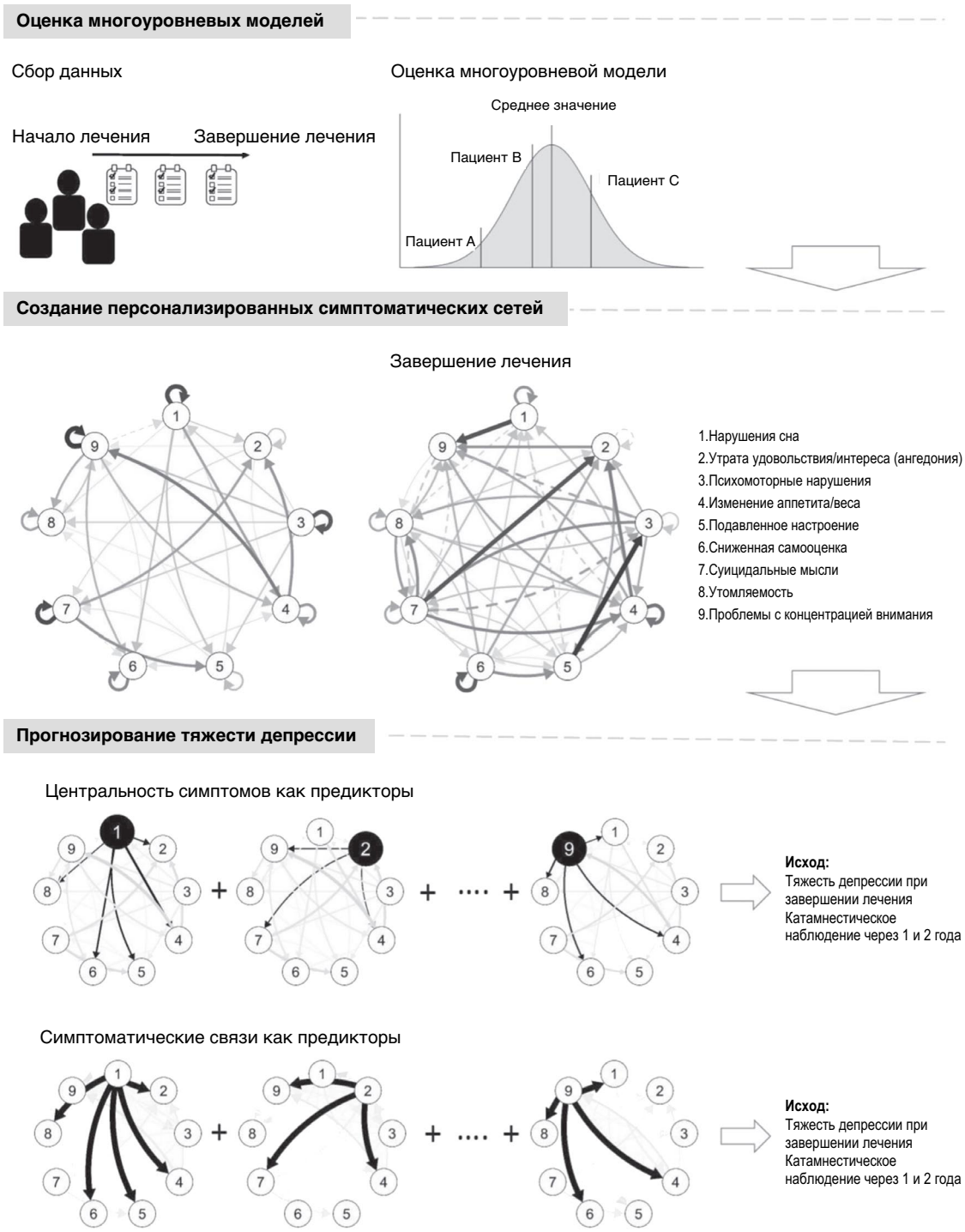


Рисунок 1. Обзор анализа данных. Как показано на панели A, сначала для каждого симптома была оценена многоуровневая модель. Как показано на панели B, были построены персонализированные сети (на сетевых диаграммах каждый круг представляет симптом; стрелка, направленная от симптома к самому себе, отображает влияние этой переменной на себя во времени; стрелка, направленная от одного симптома к другому, указывает на влияние одной переменной на другую во времени). Как показано на панели C, структура персонализированных сетей может быть описана с помощью информации о центральности симптомов и парных симптоматических связях. Оба параметра описания сети использовались для прогнозирования тяжести депрессии на момент окончания лечения, а также при катамнестическом наблюдении через один и два года

предикторов. В-четвертых, мы исследовали, влияет ли использование ожидаемого влияния вместо исходящей силы как меры центральности симптома на прогностическую эффективность моделей. Ожидаемое влияние представляет собой сумму абсолютных значений силы связей каждого симптома с другими симптомами. Наконец, мы повторили все основные анализы только для полных случаев, чтобы оценить влияние имплементации данных.

Все анализы были выполнены в R версии 4.2.0 с использованием пакетов brms и EBglmnet.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 254 пациента (65,4% женщин, средний возраст 44,9 года), которые в среднем оценивали свои депрессивные симптомы 23 раза в течение лечения (5842 точки данных). Данные по результирующему показателю (тяжесть депрессии по шкале HRSD-24, оцененная наблюдателем) были доступны для 254 человек на исходном уровне, для 228 человек в конце лечения, для 193 человек через год после окончания лече-

Таблица 2. Скорректированный R^2 оцениваемых моделей с 95% доверительными интервалами

	Ковариационная модель	Базовая модель центральности симптомов	Модель изменения центральности симптомов	Базовая модель симптоматических связей	Модель изменения симптоматических связей
Завершение лечения	0.11 (0.05, 0.19)	0.25 (0.17, 0.33)	0.36 (0.29, 0.43)	0.42 (0.34, 0.48)	0.56 (0.50, 0.61)
Катамнестическое наблюдение через 1 год	0.12 (0.06, 0.20)	0.24 (0.16, 0.32)	0.29 (0.21, 0.37)	0.45 (0.38, 0.51)	0.45 (0.38, 0.51)
Катамнестическое наблюдение через 2 года	0.10 (0.03, 0.17)	0.18 (0.09, 0.25)	0.20 (0.12, 0.28)	0.24 (0.16, 0.32)	0.22 (0.14, 0.29)

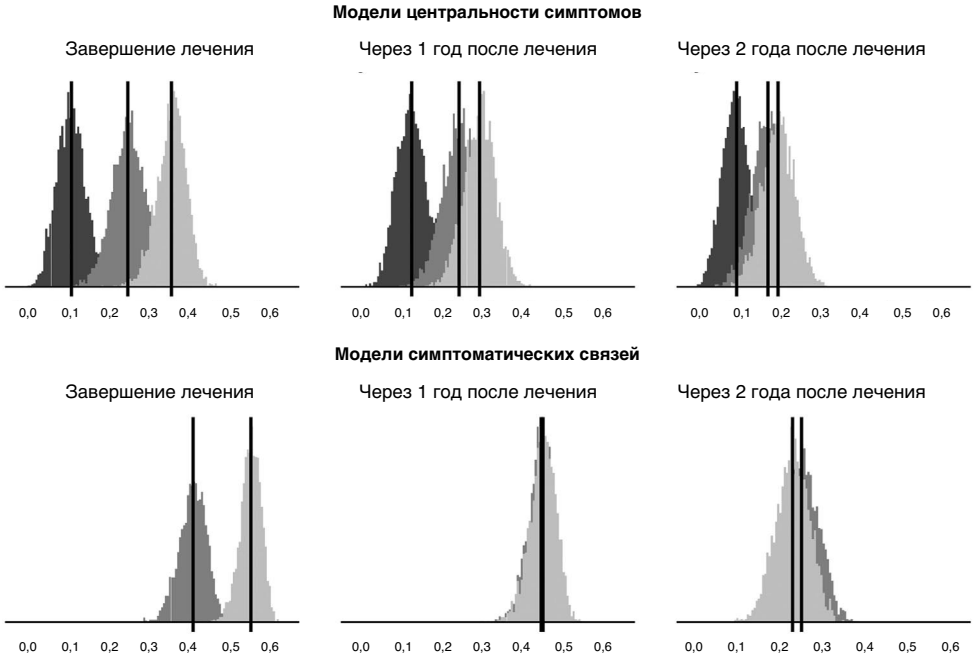


Рисунок 2. Апостериорное распределение скорректированного R^2 для каждой модели и каждого исхода. Темно-серым цветом показан скорректированный R^2 модели общих ковариат; серым цветом средней интенсивности – скорректированный R^2 моделей, включающих базовые параметры; светло-серым цветом – скорректированный R^2 моделей, также включающих параметры изменений. Вертикальные черные линии указывают на среднее значение соответствующего апостериорного распределения

ния и для 184 человек через два года после окончания лечения.

Объяснимая дисперсия для каждой модели, выраженная через байесовский R^2 с поправкой на количество предикторов, представлена для всех моделей в таблице 2 и на рисунке 2. Этот показатель демонстрирует, насколько межиндивидуальные различия в тяжести депрессии после лечения могут быть объяснены предикторными переменными каждой модели. Также мы рассчитали вероятность того, что данная модель объясняет больше дисперсии по сравнению с другой моделью.

В то время как общие ковариаты (исходная тяжесть депрессии, группа лечения и клинический центр) объясняли только 11% дисперсии тяжести депрессии после лечения, модель, включающая также центральность всех симптомов на исходном уровне, объясняла 25% дисперсии (см. таблицу 2 и рисунок 2). Эта модель центральности исходных симптомов объясняла больше дисперсии, чем ковариационная модель, с вероятностью 0,99.

Добавление изменения центральности каждого симптома в качестве предиктора увеличило объясненную дисперсию тяжести депрессии в конце лечения до 36% (см. таблицу 2 и рисунок 2). Эта модель изменения центральности симптомов имела более высокую объясненную дисперсию, чем ковариационная модель и модель исходной центральности симптомов, с вероятностью 1 и 0,98 соответственно.

Обе модели, использующие взаимосвязи симптомов в качестве входных данных, показали более высокую прогностическую точность. Взаимосвязи симптомов и общие ковариаты на исходном уровне объясняли 42% тяжести депрессии при завершении лечения (см. таблица 2 и рисунок 2). Эта модель взаимосвязи симптомов превосходила модель исходной центральности симптомов с вероятностью 1. Включение изменения попарных взаимосвязей симптомов во время лечения увеличило объяснимую дисперсию до 56% (см. таблицу 2 и рисунок 2). Эта модель изменения взаимосвязей симптомов имела очень высокую вероятность превосходства над любой из других моделей в прогнозировании тяжести депрессии в конце лечения (от 0,999 до 1).

Преимущество прогнозирования с использованием взаимосвязей симптомов по сравнению с общими ковариатами также наблюдалось для тяжести депрессии, измеренной через один и два года после окончания лечения, в то время как превосходство прогнозирования с использованием взаимосвязей симптомов по сравнению с центральностью симптомов было очевидно через год, но не через два года после окончания лечения (см. таблицу 2 и рисунок 2). Превосходство моделей, включающих также изменение центральности и взаимосвязей симптомов, по сравнению с моделями, включающими только центральность и взаимосвязи симптомов на исходном уровне, не выявлялось для тяжести депрессии через один и два года после окончания лечения (см. таблицу 2 и рисунок 2). Для объяснения дисперсии тяжести депрессии через два года после лечения все модели превосходили модель общих ковариат, без высоко вероятных различий между ними (см. дополнительную информацию). Анализы с нескорректированным R^2 вместо скорректиро-

Table 3 Results of sensitivity analyses

	Скорректированный R^2 с 95% доверительными интервалами		
Виды анализа	**Завершение лечения**	**Катамнестическое наблюдение через 1 год**	**Катамнестическое наблюдение через 2 года**
1. Ковариационная модель, включающая исходную тяжесть каждого симптома	0.10 (0.02, 0.17)	0.10 (0.03, 0.18)	0.10 (0.03, 0.17)
2. Модели центральности симптомов, включающие взаимодействие между центральностью каждого симптома и группой лечения			
Базовая модель центральности симптомов	0.24 (0.16, 0.31)	0.23 (0.15, 0.31)	0.19 (0.11, 0.26)
Модель изменения центральности симптомов	0.36 (0.28, 0.42)	0.28 (0.20, 0.35)	0.21 (0.13, 0.28)
3. Модели симптоматических связей, включающие только симптоматические связи как возможные предикторы			
Базовая модель симптоматических связей	0.41 (0.34, 0.48)	0.53 (0.47, 0.58)	0.24 (0.15, 0.31)
Модель изменения симптоматических связей	0.53 (0.47, 0.58)	0.46 (0.39, 0.52)	0.25 (0.17, 0.32)
4. Все модели с ожидаемым влиянием в качестве меры центральности симптома			
Базовая модель центральности симптомов	0.23 (0.14, 0.30)	0.21 (0.13, 0.29)	0.18 (0.10, 0.26)
Модель изменения центральности симптомов	0.40 (0.32, 0.46)	0.27 (0.19, 0.35)	0.23 (0.14, 0.30)
Baseline symptom-association model	0.39 (0.31, 0.46)	0.45 (0.38, 0.51)	0.24 (0.16, 0.32)
Модель изменения симптоматических связей	0.53 (0.47, 0.58)	0.46 (0.39, 0.51)	0.25 (0.17, 0.33)
5. Все модели, оцененные на полных случаях (без пропущенных данных)			
Ковариационная модель	0.11 (0.04, 0.18)	0.13 (0.05, 0.22)	0.08 (0.01, 0.16)
Базовая модель центральности симптомов	0.26 (0.17, 0.34)	0.28 (0.19, 0.37)	0.21 (0.12, 0.30)
Модель изменения центральности симптомов	0.40 (0.33, 0.47)	0.34 (0.25, 0.42)	0.24 (0.14, 0.32)
Базовая модель симптоматических связей	0.44 (0.37, 0.50)	0.47 (0.38, 0.53)	0.26 (0.17, 0.35)
Модель изменения симптоматических связей	0.61 (0.55, 0.65)	0.43 (0.35, 0.50)	0.34 (0.24, 0.42)

ванного R^2 показали аналогичную картину результатов, с несколько более высокими значениями R^2 для всех моделей (см. дополнительную информацию).

Прогностическая точность и превосходство моделей взаимосвязи симптомов также отражены в калибровочных графиках, сопоставляющих наблюдаемые и прогнозируемые значения тяжести депрессии для каждого временного периода и каждой модели (см. рисунок 3). Калибровочные графики показывают наиболее слабое соответствие между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями тяжести депрессии в конце лечения для модели общих ковариат и наиболее сильное соответствие для моделей взаимосвязи симптомов. Эта закономерность воспроизводится для тяжести депрессии через год после окончания лечения, тогда как для прогнозирования тяжести депрессии через два года после окончания лечения модели демонстрируют примерно одинаковую эффективность (см. рисунок 3).

Все анализы чувствительности подтвердили надежность полученных результатов (см. таблицу 3). Во-первых, включение тяжести каждого отдельного симптома в начале лечения вместо суммарной исходной тяжести симптомов лишь незначительно улучшило эффективность модели общих ковариат. Во-вторых, добавление компонента взаимодействия между группой лечения и параметрами сети в модели центральности симптомов существенно не улучшило их прогностическую эффективность. В-третьих, модели взаимосвязи симптомов, включавшие только взаимосвязи симптомов как потенциальные предикторы, показали сопоставимую эффективность с моделями взаимосвязи симптомов, которые также включали исходящую силу симптомов. В-четвертых, результаты существенно не изменились при использовании ожидаемого влияния (т.е. суммы абсолютных значений силы связей каждого симптома с другими симптомами) вместо исходящей силы для измерения центральности каждого симптома. Наконец, анализы чувствительности с полными случаями показали очень схожие результаты (см. таблицу 3 и дополнительную информацию).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании мы оценили наличие и характер связи между структурой персонализированных симптоматических сетей, построенных на основе самооценки депрессивных симптомов, и результатами лечения, измеренными через оценку тяжести депрессии клиницистом в трех временных точках после терапии. Мы исследовали модели, включающие информацию о центральности симптомов (т.е. исходящую силу каждого симптома), и модели, основанные на информации о взаимосвязях симптомов (т.е. на величине каждой попарной связи между симптомами).

Мы обнаружили, что информация о структуре персонализированной симптоматической сети значительно улучшила точность прогнозирования тяжести депрессии после лечения по сравнению с общими ковариатами, зафиксированными на исходном уровне. Это улучшение также было заметно при прогнозировании тяжести депрессии через один и два года после окончания лечения. Модели, включающие изменения в центральности симптомов или их взаимосвязях, превосходили модели, включающие только исходную центральность симптомов и/или их взаимосвязи, в прогнозировании тяжести депрессии при завершении лечения.

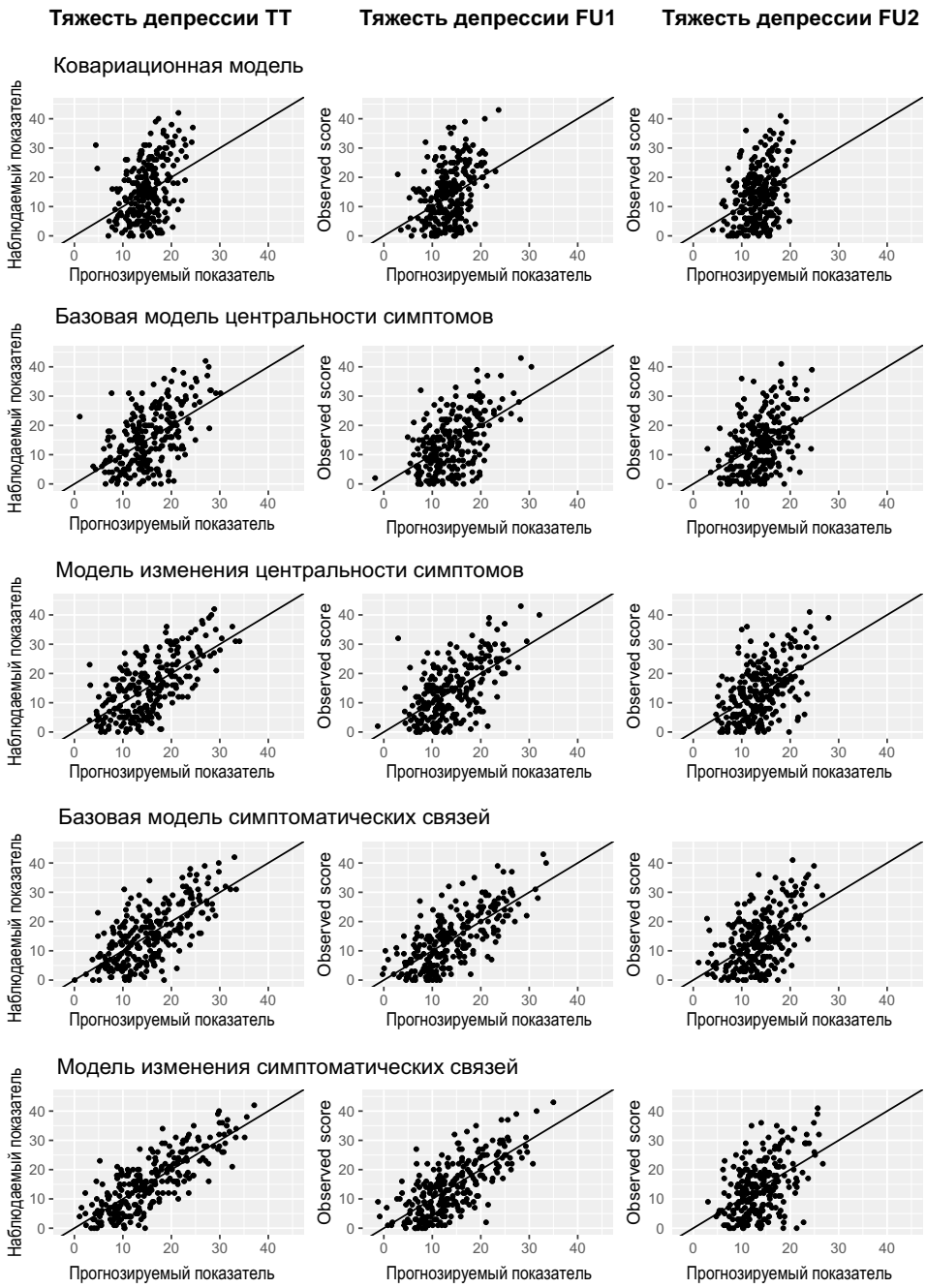


Рисунок 3. Графики калибровки для прогнозирования тяжести депрессии по оценке наблюдателя. TT – завершение лечения, FU1 – катамнез через один год после завершения лечения, FU2 – катамнез через два года после завершения лечения. Каждая точка на каждом графике соответствует показателю тяжести депрессии (измеренному по 24-пунктной шкале Гамильтона для оценки депрессии) конкретного пациента. Значение по оси X для каждой точки указывает на прогнозируемый показатель для данного пациента на основе соответствующей модели. Значение по оси Y указывает на фактически наблюдаемый показатель для данного пациента. Сплошная линия обозначает идеальный прогноз, т.е. полное совпадение прогнозируемых и наблюдаемых показателей тяжести депрессии. Точки выше сплошной линии отмечают пациентов, у которых наблюдаемые значения выше прогнозируемых (недооценка), в то время как точки ниже линии означают, что наблюдаемые значения ниже расчетных значений (переоценка). Точки на линии или очень близко к ней указывают на точные прогнозы с использованием соответствующей модели

Более того, мы обнаружили, что модели, включающие попарные взаимосвязи симптомов, прогнозировали тяжесть депрессии в конце лечения и через год после его завершения существенно лучше, чем модели, учитывающие центральность каждого симптома. Однако через два года после окончания лечения эта разница оказалась незначительной. Дополнительные анализы также подтвердили превосходство прогнозирования результатов лечения на основе взаимосвязей симптомов по сравнению с параметрами центральности.

Помимо общих ковариат, рассмотренных в данном исследовании, в ряде предыдущих работ изучались другие возможные прогностические переменные, такие как количество и продолжительность депрессивных эпизодов, подтипы депрессии, личностные черты, возраст и трудовой статус. В целом доля объясненной дисперсии для переменных, измеренных до начала лечения, варьировала от 5 до 20%, иногда достигая 40% при использовании данных, собранных в процессе лечения. В нашем исследовании мы использовали только повторные измерения индивидуальных симптомов, но при этом получили сопоставимую или более высокую прогностическую эффективность, чем модели, основанные на вышеупомянутых переменных.

При использовании индивидуальных симптоматических сетей для планирования и мониторинга лечения важно определить, какую именно информацию о сети следует считать приоритетной. Клиницисты могут сосредоточиться либо на отдельных симптомах, либо на конкретных взаи-

мосвязях между симптомами. Данное исследование показывает, что внимание к конкретным попарным взаимосвязям симптомов может быть более полезным, чем фокус на показателях центральности симптомов, то есть исходящей силе каждого симптома.

До настоящего времени рекомендации по лечению и его оценка в основном опирались на наличие или тяжесть конкретного расстройства. Однако предыдущие исследования показали, что у пациентов с одинаковой тяжестью депрессии наблюдались заметные различия в характере взаимосвязей между симптомами. В совокупности с нашими результатами это указывает на то, что оценка и мониторинг взаимосвязей симптомов, в дополнение к оценке их тяжести, предоставляет дополнительную информацию, значимую для индивидуализированного планирования лечения.

При подтверждении текущих результатов исследования и получении дополнительных данных о значимых симптоматических взаимосвязях для конкретных групп пациентов или отдельных лиц, персонализированные сети могут открыть новые перспективы в клинической практике. На начальном этапе лечения врачи могли бы собирать данные о симптомах пациента и подвергать их сетевому анализу. Затем сеть можно было бы исследовать для определения наличия у конкретного пациента парных симптоматических взаимосвязей, которые, как известно, прогнозируют исход лечения. Например, если у пациента обнаруживается сильная связь между нарушением сна и ангедонией, лечение может быть направлено на ослабление этой связи путем обучения стратегиям вовлечения в приятную деятельность даже при наличии нарушений сна. По сути, это было бы усовершенствованной версией классического функционального анализа.

Более того, персонализированные сети могут выявлять паттерны взаимодействия между поведением, эмоциями, когнициями и соматическими проявлениями, поддерживающими психическое расстройство. Например, индивидуальная симптоматическая сеть может показать, что низкая самооценка пациента приводит к избегающему поведению, которое, в свою очередь, ведет к утрате способности испытывать удовольствие и подавленному настроению, что впоследствии еще больше снижает самооценку. В таком случае лечение может быть персонализировано для разрыва подобных порочных кругов самоподдерживающихся симптомов. Таким образом, персонализированные симптоматические сети могут помочь выявить дезадаптивные симптоматические связи и потенциально обеспечить понимание механизмов самоподдержания психического расстройства у конкретного человека, что позволит разработать индивидуализированное лечение.

Основной проблемой для применения персонализированных сетей в клинической практике является их надежная оценка. Эти сети могут быть достоверно оценены только при наличии большого количества повторных измерений для каждого индивида. Альтернативно, байесовское сетевое моделирование может обеспечить надежную оценку персонализированных сетей с меньшим количеством точек данных на человека за счет включения предварительной информации. Такая информация может основываться на том, как взаимодействие симптомов воспринимается клиницистом или пациентом, либо происходить из масштабных групповых исследований внутриличностных симптоматических взаимодействий.

Для внедрения сетевого анализа в клиническую практику оптимальным решением был бы комплексный инструмент поддержки принятия решений, включающий: а) в значительной степени автоматизированный сбор данных до и во время лечения с помощью удобных приложений, обеспечивающих конфиденциальность; б) автоматизированный и постоянно обновляемый анализ данных, формально объединяющий собранные данные с данными схожих пациентов и условий; в) наглядное представление результатов визуально (например, сетевые диаграммы) и численно (например, вероятности) с сопутствующими интерпретациями и рекомендациями по лечению. Такие инструменты планирования и мониторинга лечения, основанные на данных, находятся в процессе разработки.

Представленные результаты следует рассматривать с учетом ряда ограничений. Прежде всего, данное исследование носит поисковый характер. Следовательно, наши результаты нуждаются в воспроизведении. Это особенно актуально, поскольку ограниченный размер выборки не позволил провести перекрестную валидацию модели. Мы попытались решить эту проблему путем количественной оценки неопределенности с помощью байесовского анализа и корректировки R^2 с учетом количества предикторов, однако риск переобучения сохраняется. Во-вторых, персонализированные сети оценивались на основе данных всех временных точек в ходе лечения. Поэтому мы использовали другую меру тяжести депрессии в качестве исхода (шкала HRSD-24, заполняемая наблюдателем) по сравнению с мерой депрессии, использованной для создания базовой модели симптоматических сетей (самооценочная шкала IDS), а также исследовали исходы через один и два года после завершения лечения. Наконец, текущие результаты были получены на выборке людей с хронической депрессией, проходящих психотерапию, поэтому будущие исследования должны показать, насколько эти выводы применимы к другим выборкам или условиям.

В целом, мы смогли показать, что персонализированные сети предоставляют ценную информацию, которая может быть использована для персонализированного планирования, мониторинга и оценки лечения лиц с хронической депрессией. Остается еще множество открытых вопросов, таких как методы оценки или построения персонализированных сетей, или выбор конкретных сетевых параметров. Тем не менее наши результаты свидетельствуют о том, что индивидуализация лечения депрессии на основе симптоматических сетей может быть перспективным направлением, а методы машинного обучения могут стать мощным инструментом в этом отношении.

Наши результаты подчеркивают важность симптоматических взаимосвязей и поддерживают представление о депрессии как о динамической системе взаимодействующих симптомов. Понимание того, что работает для конкретного пациента, является важнейшим вопросом на протяжении десятилетий, и рассмотрение этого вопроса с сетевой перспективы может открыть новые возможности для улучшения эффективности лечения на индивидуальном уровне.

БЛАГОДАРНОСТИ

Дополнительная информация об исследовании доступна по адресу https://osf.io/eqbzt/?view_only=146fb7b7665c486da895654017e65deb.

Перевод: Темирсултанова Деши Абдулазисовна, г. Санкт-Петербург
Редактура: Антохина Розалия Ильдаровна, г. Оренбург

Литература

1. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. World Psychiatry 2022;21:133-45.
2. Lambert MJ. Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change. Hoboken: Wiley, 2013.
3. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. World Psychiatry 2020;19:92-107.
4. Barlow DH, Nock MK. Why can't we be more idiographic in our research? Perspect Psychol Sci 2009;4:19-21.
5. Piccirillo ML, Rodebaugh TL. Foundations of idiographic methods in psychology and applications for psychotherapy. Clin Psychol Rev 2019;71:90-100.
6. Bickman L. Improving mental health services: a 50-year journey from randomized experiments to artificial intelligence and precision mental health. Adm Policy Ment Health Ment Health Serv Res 2020;47:795-843.
7. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M et al. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2021;144:288-99.

8. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. World Psychiatry 2023;22:105-15.
9. Molenaar PCM. A manifesto on psychology as idiographic science: bringing the person back into scientific psychology, this time forever. Meas Interdiscip Res Perspect 2004;2:201-18.
10. Delgadillo J, Lutz W. A development pathway towards precision mental health care. JAMA Psychiatry 2020;77:889-90.
11. Lutz W. Patient-focused psychotherapy research and individual treatment progress as scientific groundwork for an empirically based clinical practice. Psychother Res 2002;12:251-72.
12. Lutz W, de Jong K, Rubel JA et al. Measuring, predicting, and tracking change in psychotherapy. In: Barkham M, Lutz W, Castonguay LG (eds). Bergin handbook of psychotherapy and behavior change, 7th ed. Hoboken: Wiley, 2021:89-133.
13. Borsboom D, Cramer AOJ. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. Annu Rev Clin Psychol 2013;9:91-121.
14. Borsboom D. A network theory of mental disorders. World Psychiatry 2017;16:5-13.
15. Bringmann LF. Person-specific networks in psychopathology: past, present, and future. Curr Opin Psychol 2021;41:59-64.
16. Rubel JA, Fisher AJ, Husen K et al. Translating person-specific network models into personalized treatments: development and demonstration of the Dynamic Assessment Treatment Algorithm for Individual Networks (DATA-IN). Psychother Psychosom 2018;87:249-51.
17. Blanchard MA, Heeren A. Ongoing and future challenges of the network approach to psychopathology: from theoretical conjectures to clinical translations. In: Asmundson GJG (ed). Comprehensive clinical psychology, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2022:32-46.
18. Spiller TR, Levi O, Neria Y et al. On the validity of the centrality hypothesis in cross-sectional between-subject networks of psychopathology. BMC Med 2020;18:297.
19. Rodebaugh TL, Tonge NA, Piccirillo ML et al. Does centrality in a cross-sectional network suggest intervention targets for social anxiety disorder? J Consult Clin Psychol 2018;86:831.
20. Lee CT, Kelley SW, Palacios J et al. Estimating the prognostic value of cross-sectional network connectivity for treatment response in depression. Psychol Med 2024;54:317-26.
21. Borsboom D, Deserno MK, Rhemtulla M et al. Network analysis of multivariate data in psychological science. Nat Rev Methods Primer 2021;1:1-18.
22. Epskamp S, Waldorp LJ, Mõttus R et al. The Gaussian graphical model in cross-sectional and time-series data. Multivar Behav Res 2018;53:453-80.
23. Fisher AJ, Reeves JW, Lawyer G et al. Exploring the idiographic dynamics of mood and anxiety via network analysis. J Abnorm Psychol 2017;126:1044-56.
24. Bos FM, Snippe E, de Vos S et al. Can we jump from cross-sectional to dynamic interpretations of networks? Implications for the network perspective in psychiatry. Psychother Psychosom 2017;86:175-7.
25. Schumacher L, Burger J, Echterhoff J et al. Methodological and statistical practices of using symptom networks to evaluate mental health interventions: a review and reflections. Multivar Behav Res 2024; doi:10.1080/00273171.2024.2335401.
26. Schumacher L, Klein JP, Elsaesser M et al. Implications of the network theory for the treatment of mental disorders: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2023;80:1160-8.
27. Lutz W, Schwartz B, Hofmann SG et al. Using network analysis for the prediction of treatment dropout in patients with mood and anxiety disorders: a methodological proof-of-concept study. Sci Rep 2018;8:7819.
28. Frumkin M, Piccirillo M, Beck ED et al. Feasibility and utility of idiographic models in the clinic: a pilot study. PsyArXiv 2019; doi:10.31234/osf.io/m34aw.
29. Bastiaansen JA, Kunkels YK, Blaauw FJ et al. Time to get personal? The impact of researchers' choices on the selection of treatment targets using the experience sampling methodology. J Psychosom Res 2020;137:110211.
30. Schramm E, Hautzinger M, Zobel I et al. Comparative efficacy of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus supportive psychotherapy for early onset chronic depression: design and rationale of a multisite randomized controlled trial. BMC Psychiatry 2011;11:134.
31. Schramm E, Kriston L, Zobel I et al. Effect of disorder-specific vs nonspecific psychotherapy for chronic depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2017;74:233-42.
32. Schramm E, Kriston L, Elsaesser M et al. Two-year follow-up after treatment with the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus supportive psychotherapy for early-onset chronic depression. Psychother Psychosom 2019;88:154-64.
33. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967;6:278-96.
34. Rush AJ, Carmody T, Reimitz PE. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Clinician (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. Int J Methods Psychiatr Res 2000;9:45-59.
35. Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 1997.
36. Huang A, Liu D. EBglmnet: a comprehensive R package for sparse generalized linear regression models. Bioinformatics 2021;37:1627-9.
37. Miles J. R-squared, adjusted R-squared. In: Everitt BS, Howell DC (eds). Encyclopedia of statistics in behavioral science. Hoboken: Wiley, 2005. https://doi.org/10.1002/0470013192.bsa526.
38. Bürkner PC. brms: an R package for Bayesian multilevel models using Stan. J Stat Softw 2017;80:1-28.
39. Rost N, Binder EB, Brückl TM. Predicting treatment outcome in depression: an introduction into current concepts and challenges. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2023;273:113-27.
40. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar 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. Lee Y, Ragguett RM, Mansur RB et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: a meta-analysis and systematic review. J Affect Disord 2018;241:519-32.
42. De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: a systematic review. Psychiatry Res 2016;240:421-30.
43. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. World Psychiatry 2020;19:269-73.
44. 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.
45. Schindler A, Hiller W, Witthöft M. What predicts outcome, response, and dropout in CBT of depressive adults? A naturalistic study. Behav Cogn Psychother 2013;41:365-70.
46. Coley RY, Boggs JM, Beck A et al. Predicting outcomes of psychotherapy for depression with electronic health record data. J Affect Disord Rep 2021;6:100198.
47. Iniesta R, Hodgson K, Stahl D et al. Antidepressant drug-specific prediction of depression treatment outcomes from genetic and clinical variables. Sci Rep 2018;8:5530.
48. Buckman JEJ, Cohen ZD, O'Driscoll C et al. Predicting prognosis for adults with depression using individual symptom data: a comparison of modelling approaches. Psychol Med 2023;53:408-18.
49. Bone C, Simmonds-Buckley M, Thwaites R et al. Dynamic prediction of psychological treatment outcomes: development and validation of a prediction model using routinely collected symptom data. Lancet Digit Health 2021;3:e231-40.
50. Bringmann LF, Albers C, Bockting C et al. Psychopathological networks: theory, methods and practice. Behav Res Ther 2022;149:104011.
51. Ebrahimi OV, Borsboom D, Hoekstra RHA et al. Towards precision in the diagnostic profiling of patients: leveraging symptom dynamics as a clinical characterisation dimension in the assessment of major depressive disorder. Br J Psychiatry 2024;224:157-63.
52. Scholten S, Lischetzke T, Glombiewski JA. Integrating theory-based and data-driven methods to case conceptualization: a functional analysis approach with ecological momentary assessment. Psychother Res 2022;32:52-64.
53. Rodebaugh TL, Frumkin MR, Piccirillo ML. The long road from person-specific models to personalized mental health treatment. BMC Med 2020;18:365.

54. Bos FM, von Klipstein L, Emerencia AC et al. A web-based application for personalized ecological momentary assessment in psychiatric care: user-centered development of the PETRA application. JMIR Ment Health 2022;9:e36430.
55. Mansueto AC, Wiers RW, van Weert JCM et al. Investigating the feasibility of idiographic network models. Psychol Methods 2023;28:1052-68.
56. Klintwall L, Bellander M, Cervin M. Perceived causal problem networks: reliability, central problems, and clinical utility for depression. Assessment 2023;30:73-83.
57. Burger J, Ralph-Nearman C, Levinson CA. Integrating clinician and patient case conceptualization with momentary assessment data to construct idiographic networks: moving toward personalized treatment for eating disorders. Behav Res Ther 2022;159:104221.
58. Burger J, Epskamp S, van der Veen DC et al. A clinical PREMISE for personalized models: toward a formal integration of case formulations and statistical networks. J Psychopathol Clin Sci 2022;131:906-16.
59. Lutz W, Rubel JA, Schwartz B et al. Towards integrating personalized feedback research into clinical practice: development of the Trier Treatment Navigator (TTN). Behav Res Ther 2019;120:103438.
60. Lutz W, Rubel J, Deisenhofer AK et al. Continuous outcome measurement in modern data-informed psychotherapies. World Psychiatry 2022;21:215-6.

DOI:10.1002/wps.21241