

В поисках “биологического теста” для диагностики “шизофрении”: не ищем ли мы отвлекающий маневр?

SHITIJ KAPUR

King's College London, Institute of Psychiatry,
De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK

Развитие остальной медицины показало нам, что способности диагностики к предсказанию результатов лечения и прогнозам, как правило, улучшаются при появлении надежного биологического теста. Общее лечение “сердечной недостаточности” было довольно неэффективным, когда одно и то же лечение использовалось для всех форм сердечной недостаточности, в то время как точное диагностирование клапанной дисфункции, миокардита и ишемической болезни сердца привели к более надежному лечению, лучшим результатам и лучшим возможностям их прогнозирования. В биологической психиатрии это было несбыточной мечтой, и Лоури и соавт. тщательно и систематически проанализировали, как далеко мы продвинулись в реализации этого в шизофрении.

Их статья предлагает детальный обзор данных о факторах риска, клинических признаках и симптомах, генетике, маркерах на основе анализов крови и “маркеров” визуализации с учетом их чувствительности, специфичности и прогностической ценности. В статье достигнуты две важные цели. Это продуманный синтез доказательств, представленных с точки зрения их чувствительности, специфичности и отношения правдоподобия. Более того, привлекая внимание к отсутствию полезных клинических биологических тестов, статья напоминает нам о путешествии в будущее. Приветствую усилия авторов, я задаюсь вопросом, оправдан ли еще в настоящее время поиск биологического “теста” в психиатрии так же, как это делается в остальной медицине?

Путь “тестов” оценивается в остальной медицине по отношению к “золотому стандарту”. Простой анализ крови часто используется вместо окончательного патологического ди-

агноза. Простая запись ЭКГ используется вместо комплексной инвазивной ангиографии. Таким образом, в медицине индексы чувствительности, специфичности, отношения правдоподобия и т.д. основаны на соотношении нового теста с окончательным “золотым стандартом”. Ни один тест не может быть лучше “золотого стандарта”. Но что сегодня может быть “золотым стандартом” для диагностики шизофрении? Это должно было бы быть DSM или МКБ (1). Другого выбора не существует. Учитывая, что нынешние и будущие метки DSM / МКБ — это эмпирические и прагматические наборы клинических симптомов, поиск биологических показателей для прогнозирования этого разнородного набора симптомов является сомнительным.

Второй серьезной проблемой в настоящее время является “искусственность” текущих данных с клинической точки зрения. Существующие данные в области генетики, визуализации и биологических маркеров шизофрении были собраны в результате обследования людей, которые полностью и однозначно соответствуют классическим критериям DSM и обычно противопоставляются совершенно здоровым, можно сказать, “избыточно” нормальным добровольцам (2). Каковы проблемы с разграничением двух таких людей? лассическую шизофрению легко отличить от абсолютной нормальности даже неподготовленному наблюдателю. Реальной проблемой в клинической практике является дифференцировка «почти-психотических депрессивно-выглядящих людей» от «почти-депрессивных психотически-себя-ведущих» и четкое отнесение одних случаев к большой депрессии, а других — к шизофрении (если что-то из этого имеет более глубокий смысл - см. о проблеме золотого стандарта выше). Очень мало подобных исследований предпринимается в настоящее время. И поэтому лю-

бая прогностическая ценность, извлеченная из текущих данных, отделяющих классическую болезнь от абсолютной нормальности, искусственно завышена.

Таким образом, мы находимся в парадоксе, называемом в логике Catch-22. Пока у нас нет золотого стандарта, мы вряд ли сможем найти осмысленные биологические тесты. И пока у нас не будет лучшего биологического понимания, мы не сможем переопределить болезни, чтобы сделать этот стандарт более аргументированным. аков же выход?

Решение заключается в стремлении к биологическому определению “подтипов”. Существует мало надежды или цели заменить хорошо разработанный и относительно стандартизованный метод клинической диагностики шизофрении (на разработку которого ушло 100 лет) биологическим тестом ad hoc, имеющим ограниченное клиническое значение. Это было бы слишком деструктивным и принесло бы мало пользы. Таким образом, DSM-5 и МКБ-11 продолжают традиции своих предшественников (1). В то же время, что биологической психиатрии следует искать, так это биологические тесты, которые могут или улучшить выбор лечения, или предсказать дифференциальный прогноз. Это требует изменения в нашем исследовании. Упор больше не делается на поиске биологических различий по отношению к сверхнормальной контрольной группе. Основное внимание уделяется прогнозированию в рамках феноменологически определенного диагноза. Таким образом, я могу предвидеть встречу с новым пациентом, диагностику его/ее на наличие шизофрении по DSM-6/МКБ-12, а затем сообщение ему/ей: «У вас есть шизофрения “гипофронтального” подтипа, и это означает, что вы не будете реагировать на стандартные нейролептики, поэтому давайте начнем вместо этого с клозапина»; или встречу с

еще одним молодым человеком, которому скажу: «У вас шизофрения с “сохранившейся организующей функцией”, мы находим, что при этом подтипе прием антипсихотических препаратов может быть прекращен по истечении двух лет, при условии активного участия в когнитивно-бихевиоральной терапии».

Какую рыбу вы поймаете — в основном, это зависит от того, где вы рыбачите. Вместо того, чтобы сосре-

доточиться на сравнении шизофрении с нормальной контрольной группой путем биологических тестов, что червато рядом таксономических (количественных против категориальных) и практических проблем, давайте использовать зонтичный диагноз и его “подтипы”. И давайте судить игру эмпирически — пусть тест, который лучше всего усовершенствует или лучше предсказывает реальные результаты пациентов, выиграет приз.

Список литературы

1. Kupfer DJ, Regier DA, Kuhl EA. On the road to DSM-V and ICD-11. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 5):2-6.
2. Kruesi MJP, Lenane MC, Hibbs ED et al. Normal controls and biological reference values in child psychiatry: defining normal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:449-52.

Диагностические признаки шизофрении: действительно ли мы знаем, что ищем?

STEPHEN J. WOOD^{1,2},

ALISON R. YUNG³

¹School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK

²Melbourne Neuropsychiatry Centre, Department of Psychiatry, University of Melbourne and Melbourne Health, Australia

³Orygen Youth Health Research Centre, University of Melbourne, Australia

Лоури и соавт. написали вдумчивый обзор ситуации с диагностическими признаками шизофрении, охватывающий факторы эпидемиологического риска, соматические признаки, нейрокогнитивные и нейровизуальные характерные признаки и генные или протеиновые биомаркеры. Так или иначе, за множеством данных лежат четыре незадаанных вопроса, ответы на которые принципиальны для успеха любой попытки улучшить диагностику.

Что есть болезнь, которую мы пытаемся диагностировать? В наши дни среди исследователей стало распространённым предположение, что шизофрения не является в действительности единым недугом, а с большей вероятностью является группой расстройств, между которыми делятся синдромные характеристики. Краткое исследование ряда нейропсихиатрических расстройств демонстрирует, что диагностически они

могут быть неотличимы от шизофрении. Например, единственным проявлением болезни Ниманна-Пика типа С на начальном этапе может быть психоз (1), а может метахроматическая лейкоцисторфия (2). При этом их генетические основания совершенно различны, и, объединив их под названием «психотические расстройства», мы всего лишь добавим лишний шум к нашему поиску диагностических маркеров. Правда, пусть и банальная, заключается в том, что ясное определение того, что мы пытаемся диагностировать, является ключевым.

Должны ли различные признаки шизофрении рассматриваться отдельно? Лоури с соавторами отмечают, что нынешний золотой стандарт диагностики «шизофрении» «размыт». Альтернативный подход к диагностике «шизофрении» — это «деконструкция» синдрома (3,4). Это необходимо для того, чтобы рассмотреть различные признаки «болезни» и изучить факторы риска, признаки, течение болезни, ее исход и лечение. Например, на первичном уровне позитивные и негативные психотические симптомы могут рассматриваться отдельно. Это, возможно, слишком упрощенное деление. Позитивные симптомы скорее гетерогенны по происхождению и последствиям и

могут быть разделены на три (причудливый опыт, маниакальное воображение и магическое мышление (5), четыре (предыдущие три плюс ненормальность восприятия) и даже пять факторов (в основном предыдущие четыре, но с магическим воображением, разделенным на паранормальные убеждения и бред величия). Эти позитивные симптомы скорее связаны различным образом с другими психопатологическими признаками различного происхождения и, следовательно, у них различные факторы риска, признаки и течение. Недавно было открыто, что негативные симптомы и концептуальная дезорганизация возникают параллельно в сообществах, обеспечивающих основания для подобного сближения. Это открытие опирается на предшествующие работы, долгое время предполагающие, что существует «развитие мозга» или «ядерный синдром», для которого характерны раннее возникновение, мужской пол носителей и нарушение когнитивных функций (6), имеющий более неблагоприятный прогноз функционального восстановления, чем «шизофрения» без этих особенностей. Киркпатрик с коллегами рассматривали этот синдром, дополненный выраженным отсутствием воли, как дефицитарный (7). Именно на базе этих размышле-

ний и данных Рабочая группа по психозам омитета DSM-5 планирует протестировать ряд параметров, включая галлюцинации, бред, дезорганизацию, ограниченный аффект, безволие, расстройства восприятия, тревогу, депрессию и мании (8). Эти параметры могут впоследствии стать целями для исследований и разработки лечения (8). Может быть также, что люди, у которых в данный момент диагностирована «шизофрения», нуждаются в различном лечении, в зависимости от связанной выраженности каждого из параметров, что может быть более точным индикатором лежащей в основе патологии, чем простое диагностирование «шизофрении». Повальное назначение антипсихотиков и, возможно, когнитивно-бихевиоральной терапии, может быть приемлемо не для всех. Например, некоторые индивидуумы с наблюдаемой «шизофренией», но без выраженных патологий, связанных с нарушениями развития ЦНС, могут быть излечены без применения антипсихотических препаратов (9).

На какой стадии болезни мы пытаемся ее диагностировать? Шизофрения не выглядит одинаково в течение своих стадий. Лоури и соавт. предлагают хороший обзор попыток раннего диагностирования, хотя во многих из исследований, которые они цитируют, шизофрения не является конечным результатом. Например, многие из клинических исследований высокого риска (включая наше собственное) используют переход к «психозу» как конечный объект интереса (10).

Наконец, принципиальным вопросом для психиатрического сообщества

в целом является следующий: какова разница в случае диагностирования шизофрении? Влияет ли это на лечение или прогнозы? Пациент с позитивными психотическими симптомами в отсутствие очевидной непосредственной причины (такой как приступ или недавнее применение медикаментов), вероятно, будет лечиться с самого начала с применением маленьких доз антипсихотиков, и, возможно, подвергаться психологическому воздействию, такому, как когнитивно-бихевиоральная терапия. Поставлен или нет этому пациенту диагноз «шизофрения» — этот изначальный режим лечения, скорее всего, не изменится. Точно так же диагноз «шизофрения» (по крайней мере, полученный после небольшого периода болезни) не является достаточным условием для прогнозов. Излечение так же часто, как и пересмотр диагноза.

Цель Лоури и соавт. похвальна — быть в состоянии более точно диагностировать шизофрению, используя весь клинический арсенал, от анализа крови и нейровизуализации до выяснения анамнеза и физического осмотра. Однако такой подход обречен без первоначального определения природы болезни, объема расхождения диагностических признаков и связи диагноза с лечением и прогнозами.

Благодарность

С. Дж. Вуд был удостоен премии карьерного роста в области клинических исследований Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC). А.Р. Янг является лауреатом премии Стар-

шего исследовательского содружества NHMRC.

Список литературы

1. Walterfang M, Fietz M, Fahey M et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:158-70.
2. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992;49:401-6.
3. Van Os J, Tamminga CA. Deconstructing psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:861-2.
4. Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J et al. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:863-7.
5. Yung AR, Nelson B, Baker K et al. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43:118-28.
6. Murray RM, O'Callaghan E, Castle DJ et al. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992;18:319-32.
7. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* Carpenter WT. Conceptualizing schizophrenia through attenuated symptoms in the population. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1013-6.
9. Francey S, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis: a reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
10. Yung AR, Thompson A, Nelson B et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.

Есть ли шизофрения, чтобы ее диагностировать?

MICHAEL J. OWEN

MRC Centre in Neuropsychiatric Genetics and Genomics, and Neuroscience and Mental Health Research Institute, University of Cardiff, UK

Лоури и соавт. представляют полезный обзор диагностического процесса и потенциальное применение ряда различных биологических параметров в различных условиях: диагностики, дифференциальной диагностики, ранней диагностики и прогноза эффекта лечения. Они пришли к выводу, что ряд мер имеет потенциал для увеличения точности клинического подхода в психиатрии и диагностической точности. Хотя я согласен со многим из того, что они написали и разделяю их озабоченность демедиализацией психиатрии, у меня есть одно главное опасение: я не убежден, что мы можем быть уверены в том, что «шизофрения» является допустимым и объективно существующим диагнозом.

Поскольку мы все еще в значительной степени невежественны относительно лежащего в основе шизофрении и других тяжелых психических расстройств патогенеза, мы вынуждены полагаться на диагностический процесс, который в основном описателен и синдроматичен, с категориями расстройств, которые весьма неоднородны и накладываются друг на друга. Ответ Лоури и соавт. на это заключается в предположении, что мы должны искать биологические валидаторы шизофрении, которые могут быть использованы, чтобы отличить ее от других расстройств. Но это предполагает, что первичная концепция дихотомии (двойственности) функциональных психозов репелина была правильной. Что если базовая структура различна? Возможно, есть много шизофрений или, может быть, проще рассматривать функциональные психозы в пространственной проекции (1-3).

В последние три года приложение новых геномных подходов к таким расстройствам, как шизофрения, би-

полярные расстройства, аутизм и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) породило ряд важных новых идей. Вкратце их можно представить как увеличение доказательств того, что шизофрения и биполярное расстройство имеют общие аллели риска (4) и что конкретные субмикроскопические делеции и дубликации сегментов ДНК, известные как варианты количества копий (ВК), провоцируют риск развития шизофрении и других расстройств нервной системы, таких, как аутизм, СДВГ, эпилепсия и умственная отсталость (4,5).

Эти данные не только ставят под сомнение этиологическую основу современных диагностических категорий, но и, параллельно с доказательством в пользу частого совместного возникновения заболеваний (которая часто затемняется применением при исследованиях жестких диагностических категорий), подсказывают, что мы должны рассматривать функциональные психозы в качестве членов группы родственных и накладывающихся друг на друга синдромов, которые частично являются результатом генетических комбинаций и экологических воздействий на развитие мозга и связаны с конкретными и общими нарушениями когнитивной функции. Эти результаты также подсказывают, что многие биологические и психологические корреляты расстройств не будут четко укладываться в диагностические категории и, следовательно, их полезность для диагностики сомнительна, по крайней мере, там, где текущие критерии взаимосвязаны. Более того, они предполагают, что простой категорический подход к диагностике не может охватить существующую комплексность и что другие модели могут быть более полезными для исследований и клинической практики (3).

На мой взгляд, поиск механистической основы психических расстройств в ближайшем и обозримом будущем должен быть сосредото-

чен на двух различных областях. Во-первых, мы должны стремиться к уточнению нашего понимания основных психопатологических синдромов/аспектов, таких, как психоз, негативные симптомы, ухудшение настроения и когнитивные нарушения, которые встречаются в различных комбинациях в наших диагностических категориях (3). Это должно включать в себя подробные когнитивные и нейрокогнитивные исследования. Это даст нам лучшие и более объективные параметры в психопатологии, позволяющие обеспечивать целевую терапию и более эффективно измерять результат, а также даст нам более полное представление о том, как эти синдромы могли возникнуть. Во-вторых, нам нужно охарактеризовать эти синдромы/параметры на уровне клеточной и нейронной функции, фокусируясь на биологических системах, вовлеченных в генетические и другие биологические исследования. Эта работа должна будет включить клеточные и животные модели, а также изучение эндофенотипов, которые связаны с фундаментальной нейронной и системной функцией.

Сочетание этих подходов, направленных сверху вниз и снизу вверх, может, в конечном итоге, позволить проследить связи между лежащей в основе биологией, экологическими факторами и проявлением психопатологии. В то же время, я бы сказал, что, по крайней мере, до тех пор, пока исследования связаны, мы должны меньше беспокоиться о том, как мы распределяем пациентов по конкретным диагностическим группам, и больше об определении фенотипов, соответствующих конкретным гипотезам, которые мы проверяем. В клинической практике, возможно, мы также должны признать, что чаще лечим такие синдромы, как психоз, депрессия и нестабильность настроения, чем нозологические диагнозы, и сосредотачиваться больше на улучшении способов их определения, чем на улучшении способов сортировки

пациентов по категориям, которые, по всей вероятности, не отражают истинной сущности лежащих в основе расстройств.

Список литературы

1. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br*

- J Psychiatry* 2005;186:364-6.
2. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
3. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92-5.
4. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and

rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:667-73.

5. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8.

Биомаркеры в шизофрении: мы должны заново построить «Титаник»

**MATCHERI S. KESHAVAN,
ROSCOE BRADY**

Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Лоури и соавт. приложили внушительные усилия к тому, чтобы подвести итоги применения ряда текущих клинических и нейробиологических показателей, которые могут служить потенциальными объективными диагностическими и прогностическими маркерами и, в перспективе, изменить направление будущих клинических, терапевтических и патофизиологических исследований шизофрении. Они утверждают, что замена текущих диагностических критериев для этой болезни другим набором субъективных критериев была бы сопоставима с перестановкой шезлонгов на палубе «Титаника». Мы не можем больше соглашаться и верить, что мы должны смотреть, как «Титаник» спасет сам себя. Главной задачей при разработке биомаркеров диагностического значения являются ограничения, накладываемые современными диагностическими и классификационными подходами. Хотя современные диагностические подходы с очевидностью повысили надежность диагнозов за счет регулярного пересмотра диагностического и статистического руководства по психическим болезням, достоверность

существования таких расстройств, как шизофрения, остается под вопросом.

Во-первых, содержательная валидность конструкции шизофрении серьезно ограничивается существенной неоднородностью расстройства в перекрещивающихся изложениях, нейробиологических характеристиках, а также вовлеченных этиологических факторах (1). Обычным делом в литературе о шизофрении являются ссылки авторов на неоднородность как на объяснение противоречивых результатов. Гетерогенность следует рассматривать как проблему, которую необходимо решить, а не как объяснение или решение; это серьезнейшая причина для того, чтобы пересмотреть устоявшуюся и неадекватную концепцию сущности этой болезни (2).

Прогностической валидности шизофрении как конструкции мешает тот факт, что длительное течение этой болезни существенно варьируется (3-5) в качестве реакции на различные виды лечения (6). Более того, дискриминантная валидность шизофрении ограничена размытостью границ между нею и другими основными расстройствами, такими, как биполярное расстройство. Наложение этих нарушений наблюдается в нейробиологии, генетике, симптоматологии, а также в результатах лечения, являясь основным вызовом вековой позиции репелина, считавше-

го их разными расстройствами (7). В центре этой дискуссии находится основное понятие сущности шизоаффективного расстройства, сочетающего черты обоих заболеваний. Психические расстройства, как правило, не соответствуют проверенному временем правилу, что совокупности симптомов (синдромы) должны иметь специфическую патологию, которая должна приводить к специфической этиологии. В этой ситуации Робинс и Гузе (8) предложили четыре принципа для постановки достоверного психиатрического диагноза. Они включают необходимость в легко различимых признаках в феноменологии, течении болезни, истории семьи и биологии. Шизоаффективное расстройство не отвечает этим критериям, поскольку его характерные признаки пересекаются с шизофренией и биполярным расстройством в каждой из этих областей (6,9). Зона взаимодействия между шизофренией и диапазоном «здоровья» также неотчетлива, что приводит к появлению промежуточных синдромов шизотипического и кратковременного психотического расстройства.

Более распространенным является мнение, что патофизиологическая неоднородность шизофрении может быть разрешена путем изучения независимых семей с промежуточными фенотипов, которые проводятся сквозь структурную, функциональ-

ную, нейрохимическую и молекулярную сферу и включаются в схему психопатологических параметров, но не зависят от диагностических категорий. Поскольку существует прогресс в движении к обеим этим целям, не исключено, что нынешняя сущность шизофрении будет деконструирована и перестроена в качестве фенотипически пересекающихся, но этиопатологически различных компонентов. Биомаркеры такого рода, как рассматриваемые Лоури и соавт., пожалуй, являются лучшими показателями для выявления и “диагностики” таких явлений, возможно, в не слишком отдаленном будущем.

Лоури и соавт. предлагают другие ключевые сценарии за пределами диагностики, где современная клиническая практика действует в пределах: раннее выявление и прогнозирование результата лечения. Именно в этих сферах применение наше понимание патофизиологии шизофрении может оказать раннее воздействие на клинический мир. Возможность определить группу людей, у которых могут развиваться эти расстройства, может способствовать эффективному профилактическому воздействию с помощью нефармакологических средств, таких, как когнитивная-бихевиоральная терапия и когнитивная реабилитация, и фармакологических воздействий с помощью таких средств, как омега-3

жирные кислоты и маленькие дозы атипичных антипсихотических препаратов. Можно также представить себе в относительно недалеком будущем биомаркерные тесты, способные предсказать результат лечения и побочные эффекты независимо от диагноза.

В заключение, статья Лоури и соавт. обеспечивает полезную количественную оценку уровня нашего понимания шизофрении, насколько мы ее знаем и того, как это знание взаимодействует с лечением. Некоторые из наиболее перспективных вопросов, освещенных авторами, относятся к области ранней идентификации и прогнозирования результатов и имеют потенциал существенного воздействия на нашу способность понять эту болезнь в рамках биологии. Мы согласны с их выводом, что диагностика с помощью биомаркеров в настоящее время неосуществима и хотели бы добавить, что по различным причинам, указанным выше, этот конкретный вопрос не относится к сфере, где наше биологическое понимание шизофрении может непосредственно повлиять на клинический мир. Это может измениться, однако в данный момент наша титаникоподобная конструкция шизофрении уступает составному анализу, осуществленному с применением фенотипических, геномных, экологических и эндофенотипических параметров (11).

Список литературы

1. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;17:161-75.
2. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
3. Deister A, Mameros A. Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:184-90.
4. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
5. Kendler KS, Gruenberg AM, Tsuang MT. Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985;142:827-32.
6. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, «just the facts»: what we know in 2008. Part 1: overview. *Schizophr Res* 2008;100:4-19.
7. Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007;6:84-91.
8. Robins E, Guze SB. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
9. Heckers S. Is schizoaffective disorder a useful diagnosis? *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11:332-7.
10. Insel TR, Cuthbert BN. Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009;66: 988-9.
11. Keshavan M, Tandon R, Nasrallah HA. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* (in press).

Объективные тесты для шизофрении: окно в будущее

TYRONE D. CANNON

Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, CA, USA

Лоури и соавт. представили обзор феноменологических, эпидемиологических, протеомических, геномных и нейровизуализационных исследований пациентов, подверженных риску развития шизофрении и задались вопросом, могут ли эти данные обеспечить объективную основу для предва-

рительной оценки, диагностики и/или прогнозирования. Эта сфера была существенно развита за последние 20 лет, так что ассоциация шизофрении с множеством факторов риска и маркеров находится “вне пределов разумного сомнения”. В то же время, однако, перевод данных из этих областей в объективные алгоритмы для предварительной оценки и диагностики / прогнозирования в обозримом будущем скорее останется обещанием, чем станет реальностью. Некоторые сооб-

ражения обосновывают эту в чем-то более суровую перспективу.

Во-первых, в настоящее время, не известны конкретные факторы риска, достаточные для того, чтобы вызвать расстройство, и остается неясным, какая концентрация факторов риска является достаточной. Иными словами, как много или какие именно комбинации будут достаточными? С учетом многочисленности причин шизофрении и других психических расстройств представляется вероятным, что будет несколько комбинаций, и это делает несколько комбинаций, и это делает весьма маловероятным, что мы когда-либо получим простую эвристическую процедуру или хотя один диагностический тест для клинического приме-

нения. Однако многомерные алгоритмы могут, в конечном итоге, оказаться применимыми. Казалось бы, большинство экономических алгоритмов будет включать маркеры патофизиологии (например, глутаматергической и/или дофаминергической сигнализации) скорее, чем этиологические факторы риска, поскольку, вероятно, будет много случайных комбинаций или путей, приводящих к подобным конечным общим путям.

Во-вторых, усилия, направленные на раскрытие подобных алгоритмов многомерной классификации, могли быть значительно увеличены, если бы все исследования начинались с обдумывания места полученных данных в разделе классификации/прогнозирования (например, чувствительность и избирательное действие, положительные и отрицательные возможности прогнозирования и т.д.), в дополнение

к традиционному групповому сравнению средств. В настоящее время очень мало исследований вообще рассматривают вопрос классификации, несмотря на наличие общей заинтересованности в исследованиях “биомаркеров” и доступность множества элегантных математических и статистических подходов (например, машинное обучение). В этом смысле усилия Лоури и соавт. заслуживают похвалы и своевременны, предлагая, пожалуй, приветственный “салют” с призывом к таким кардинальным изменениям.

В-третьих, для того, чтобы любой ценочный/диагностический/прогностический алгоритм был успешным, мы должны определить условия, при которых он выполняется лучше всего. В своем обзоре Лоури и соавт. рассматривают разделение шизофрении и биполярного расстройства в качестве конечной лакмусовой бумажки, че-

го большинству маркеров еще предстоит достигнуть. Тем не менее, по своим геномным корням эти два синдрома могут иметь больше общего, чем различного, в этом случае такого разделения не обязательно следует ожидать на уровне биомаркеров. Будущие классификационные подходы, по меньшей мере, должны моделировать синдромальные результаты как внутри, так и вне объективов, предлагаемых современными системами диагностической классификации.

Очевидно, что есть множество других причин интереса к дискуссии об объективном тесте для шизофрении. Вопросы, упомянутые выше, представляют собой несколько предложений для развивающейся сферы, которая несет на своих плечах надежду и осуществление грез миллионов пациентов и членов их семей.

Клиническое манипулирование и понимание шизофрении должно быть основано на патофизиологических данных и теориях

WERNER STRIK

University Hospital of Psychiatry, University of Bern, Switzerland

Статья Лоури и соавт. фокусируется на надежных средствах диагностики, ранней диагностики и прогнозирования реакции на фармакологическое лечение при шизофрении, предоставляя очень полезный обзор существующих данных.

Так или иначе, достижение надежной и ранней диагностики шизофрении с применением клинических и биологических методов важно, но не достаточно, так как диагноз в целом и ранняя диагностика в частности оставляют клинициста с множеством открытых вопросов, относящихся как к прогнозированию, так и к подходящему лечению конкретного пациента. Более того, ограничение

рассмотрения прогнозирования лечения реакцией на фармакологическое лечение могло бы быть редуцированным. Наконец, даже психиатров, работающих в клинической практике, пациенты, их родственники и друзья каждый день просят объяснить, что такое шизофрения. Поэтому, даже если врач не является ученым или философом, он будет очень заинтересован в том, чтобы узнать, как ответить на этот вопрос, который относится к этиофизиологии данного человека. В дальнейшем я вкратце рассмотрю этот пункт.

Диагноз «шизофрения» политехичен. Вполне возможно, что у двух пациентов с этим диагнозом не совпадет ни один симптом. Затем, разумеется, социальный вред и лечение могут чрезвычайно сильно варьировать от пациента к пациенту. Знание об этой неоднородности по-прежнему

очень ограничено, но представляет первостепенный интерес для клинициста и поэтому заслуживает особого внимания, даже если эмпирические исследования все еще скудны и небедительны. Например, выявлено несколько клинических и биологических сходств кататонии с двигательными нарушениями и обсессивно-компульсивным расстройством, что указывает на общие патофизиологические механизмы (1). Были обнаружены точки соприкосновения ратковременного реактивного психоза с различными патофизиологиями (2,3). Эти новые патофизиологические данные связаны с уточнением диагностических категорий и, следовательно, представляют непосредственный интерес для клинициста.

В последнее десятилетие развивались важные и эмпирически подтвержденные нефармакологические ме-

тоды, связанные с патофизиологическими гипотезами. Например, стандартизированные диагностические «батареи» (4) и всесторонние нейрокognитивные воздействия (5,6) были разработаны вслед за гипотезами, вдохновленными нейропсихологическими данными. Существует также пример эффективной терапии, выведенной из патофизиологических механизмов, раскрытых в результате биологических исследований: данные о роли компонентов речевого центра левого полушария в возникновении слуховых словесных галлюцинаций привели к развитию МРТ-управляемой транскраниальной магнитной стимуляции левой височной доли мозга для их лечения (7-9).

Вопрос о происхождении шизофрении по-прежнему остается открытым. Практически бесконечный каталог данных в различных областях, от гуманитарных до эмпирической психологии, системной физиологии и молекулярной биологии, не отвечает потребности клиницистов дать своим пациентам полезную модель их состояния. Люди потеряют доверие к нашей дисциплине, если один психиатр будет объяснять расстройства как вызываемые нарушением трансмиссии, другой — как генетический дефицит, еще один как следствие переизбытка информации, а следующий как продукт социальной среды. Существует настоятельная необходимость искать и обсуждать объединяющие теории патофизиологии шизофрении, которые могут позволить связать результаты на различных методологических уровнях и помочь нам понять неоднородность расстройства. Ситуация не настолько безнадежна как кажется, благодаря последним открытиям, заслуживающим серьезного внимания. Например, существует ряд признаков того, что часть наших пациентов с диагно-

зом шизофрении страдают от структурных и функциональных расстройств модулей речевого центра левого полушария, включая слуховую кору мозга, задневерхние отделы височной доли речевого центра левого полушария, в том числе дугообразный пучок (10-12). Для понимания шизофрении как клинического явления это имеет двойное значение. Во-первых, ряд симптомов, такие, как бессвязная речь, алогия и слуховые галлюцинации, связан с неувидимыми структурными изменениями коры головного мозга и с хроническими или эпизодическими функциональными нарушениями речи и восприятия. Простым, но важным следствием для терапии и клинических манипуляций с этими пациентами является необходимость адаптировать стандартные разговорные и когнитивные терапии к речевым возможностям этих пациентов. Вторым значением этих данных является противоположное заключение, т.е. что не у всех больных шизофренией существует нарушение речевой функции. Существуют, вероятно, и другие патофизиологические механизмы, которые могут породить такие явления, как бред угрозы существованию или двигательные симптомы кататонии (13,14).

В заключение, в дополнение к важным вопросам, обобщенным Лоури и др., подчеркнем клиническое значение некоторых патофизиологических выводов и гипотез для развития эффективной классификации нефармакологических воздействий и всеобъемлющих моделей для группы шизофрений.

Список литературы

1. Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Catatonia in the DSM - shall we move or not? *Schizophr Bull* 2010;36:205-7.
2. Strik WK, Fallgatter AJ, Stoeber G et al.

- Specific P300 features in patients with cycloid psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:471-6.
3. Marneros A, Roettig S, Roettig D et al. The longitudinal polymorphism of bipolar I disorders and its theoretical implications. *J Affect Disord* 2008;107:117-26.
4. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS et al. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Am J Psychiatry* 2008;165:221-8.
5. Roder V, Mller D, Brenner HD et al. Integrated Psychological Therapy (IPT) for the treatment of neurocognition, social cognition and social competency in schizophrenia patients. Göttingen: Hogrefe & Huber, 2010.
6. Mueller DR, Roder V, Heuberger A. Efficacy of social cognitive remediation in schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl.):346-7.
7. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68: 416-21.
8. Strik W, Dierks T, Hubl D et al. Hallucinations, thought disorders, and the language domain in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2008;39:91-4.
9. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 (Suppl.):66-70.
10. Dierks T, Linden DE, Jandl M et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999;22:615-21.
11. Hubl D, Koenig T, Strik W et al. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:658-68.
12. Horn H, Federspiel A, Wirth M et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry* 2009;194:130-8.
13. Strik W, Wopfner A, Horn H et al. The Bern psychopathology scale for the assessment of system-specific psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 2010;61:197-209.
14. Heinz A, Schlagenhaut F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; 36:472-85.

Отчаянный поиск биомаркеров при шизофрении. Что идет не так?

PETER FALKAI

Department of Psychiatry, University of Göttingen, Germany

В своем блестящем обзоре Лоури и соавт. ищут подходящие биомаркеры для постановки диагноза шизофрении, предсказания перехода к психозу и ответа на лечение. Они приходят к выводу, что сейчас диагностирование шизофрении посредством клинических критериев весьма приблизительно, а замену этого другим набором субъективных критериев «можно сравнить с перераспределением мест на «Титанике». Попытки авторов выделить биомаркеры с помощью литературных данных успеха не принесли. В чем же причина этого и как можно восполнить этот пробел?

Складывается впечатление, что мы, завидуем остальной медицине в отношении биомаркеров. Например, в кардиологии такие маркеры, как ЭКГ или показатели крови, имеются в избытке, что позволяет установить точный диагноз. Даже в неврологии, в науке, в основном имеющей дело с тем же органом, что и мы, фенотипы таких заболеваний, как инсульт, эпилепсия или рассеянный склероз легко определяются. Эти нарушения имеют ясную морфологическую основу и часто хорошо определяемые этиологические факторы. Шизофрения же — сложное нарушение, в котором мы замечаем множество частных аномалий и синдром разорванности, но не в состоянии обнаружить общую невропатологическую основу или набор установленных генов риска. Поведенческий фенотип охватывает все разнообразие аспектов человеческого поведе-

ния. Поэтому нам необходимо понизить степень сложности исследуемого фенотипа. Наша задача состоит в разработке простых экспериментов, отвечающих на один или несколько конкретных вопросов. Нам нужно сосредоточиться на одном «нейрофункциональном пути», вместо того, чтобы полагаться на интерпретацию наших данных посредством «гипотезы нейронной сети».

Мы можем положиться на сложные методы исследования, такие, как молекулярная генетика и томография мозга, однако отличительные признаки шизофрении незначительны и размыты. Мы по-прежнему находимся в процессе поиска стойких нарушений, хотя бы частично объясняющих психопатологию шизофрении. Тем не менее, недавнее рандомизированное исследование показало, что снижение гиппокампального уровня, один из структурных отличительных признаков шизофрении, обратимо при помощи трехмесячного курса аэробики (1). Поэтому наши представления о стойких нарушениях развития нервной системы и/или дегенеративных мозговых процессах при шизофрении могут быть ошибочными. Мы должны осознать, что любые факторы, вредящие мозгу, такие, как акушерские осложнения, злоупотребление гашишем или хронические психотические симптомы, вызывают попытки восстановления мозга. Поэтому жизненно важно при исследовании определить, в какой фазе заболевания находится каждый из пациентов.

Вызывает интерес то обстоятельство, что исход заболевания при шизофрении может быть самым различ-

ным. Около 20-30% пациентов с шизофренией достигают благоприятного исхода, порядка 20% - удовлетворительного и остальные 50% - неблагоприятного (2). Несмотря на эти данные, нет исследований, направленных на выявление нейробиологической основы различающихся течений и исходов заболевания. Хорошо было бы начать с интерпретации нейробиологических открытий через исходы болезни исследуемых пациентов.

Подводя итоги, можно сказать, что статья Лоури и соавт. указывает на ценность нейробиологических данных, полученных при исследовании шизофрении, которые, однако, в настоящее время не помогают при идентификации биомаркеров для установления диагноза, предотвращения психоза или определения ответа на лечение. Это подчеркивает необходимость понижения степени сложности исследуемых фенотипов и развития более фокусированных методов исследования. Более того, для лучшего понимания нейробиологической основы шизофрении нам необходимо сосредоточиться на разных стадиях заболевания, определяя продромальные состояния, случаи первых и множественных эпизодов. Наконец, наложение полученных результатов на данные о течении и исходе болезни вовлеченных в исследование пациентов может помочь развить более тонкий подход к интерпретации нейробиологических данных в шизофрении.

Список литературы

1. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.
2. Hufner H, an der Heiden W. Course and outcome of schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger D (eds). *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell 2003:101-39.