

Структура RDoC: облегчение перехода от МКБ/DSM к дименсиональным подходам, интегрирующим нейронауку и психопатологию

Bruce N.Cuthbert

National Institute of mental Health, Bethesda, USA (США)

Перевод: Павличенко А.В.

Редактура: Резников М.К.

В 2008 году Национальный Институт психического здоровья США (NIMH) включил в новый стратегический план развития следующую цель: «Создание новых подходов к классификации психических расстройств для научных исследований на основе дименсий поведения и нейробиологических показателей». Внедрению этой цели был посвящен проект Исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria, RDoC). RDoC – это долгосрочная программа, которая будет финансировать гранты, договоры, проведение ранних фаз клинических испытаний и подобные им мероприятия, направленные на проведение исследований и сбора научной информации, которая может способствовать созданию будущих версий психиатрических классификаций, в большей степени базирующихся на основе нейронаук и наук о поведении, чем на данных дескриптивной феноменологии. RDoC намеренно дистанцируется от пересмотра DSM и МКБ, во время которых члены рабочих групп в ходе разнообразных встреч предлагают и дорабатывают окончательные версии формулировки диагнозов и которые в дальнейшем претерпевают определенные изменения. Это, правда, происходит только в тех случаях, когда возникают трудности в использовании диагностических рубрик. Можно сказать, что проект RDoC, изначально являясь экспериментальной системой, задает общие условия для проведения исследований на основе нейрональных и поведенческих дименсий, которые не соответствуют традиционным диагностическим категориям. Так как важной целью проекта является выделение конкретных дименсий, полезных для последующей клинической работы, не менее значимой задачей является распространение информации и знаний о том, каким образом сформулировать и внедрить этот альтернативный подход для диагностических процедур будущего, которые могут объединить генетику и нейронауку для разработки более эффективных методов лечения и профилактики. В данной статье обосновывается актуальность проекта RDoC, его существенные особенности, возможные способы перевода категорий DSM/МКБ в дименсионально-ориентированные проекты научных исследований.

Ключевые слова: психиатрический диагноз, исследовательские критерии доменов, RDoC, NINH, DSM-5, трансляционные исследования

(World Psychiatry 2014; 13: 28-35)

Оживленные дискуссии о психиатрическом диагнозе развернулись накануне выхода DSM-5, вслед за публикацией статьи в блоге директора Национального Института психического здоровья (NIMH) Thomas Insel, озаглавленной «Меняющийся диагноз» (1). В своем обзоре Insel привел общее мнение ученых о проблемах, связанных с систематикой DSM, в частности, диагнозов, базирующихся на признаках и симптомах, которые, с одной стороны, обладают достаточной надежностью, а с другой, как это уже было неоднократно показано, не отражают валидные нозологические единицы. В качестве альтернативы он предложил NIMH «переориентировать» вектор исследований от DSM-5 к проекту NIMH по исследовательским критериям доменов (RDoC), который призван изучить возможности включения достижений генетики, нейровизуализации и когнитивных

наук в будущие диагностические схемы, основанные на дименсиях поведения и нейронных системах. Последовавшая за этим дискуссия в Интернете, к сожалению, пошла по ложному пути, так как обзор был преимущественно предназначен для научного сообщества (и в частности, тем ученым, которые в перспективе могут претендовать на получение гранта, связанного с проектом RDoC), а не обозревателям DSM-5. Сами дебаты поутихли вслед за тем, как NIMH и Американская психиатрическая ассоциация выпустили совместный доклад, где вновь подтвердили общность интересов обеих организаций в вопросах психиатрического диагноза и отметили важную роль, которую играет DSM в клинической практике (2).

Тем не менее, научное значение данных дискуссий не утратило своей актуальности. В DSM-5 почти не ощущается влияния важных

достижений в сфере новых технологий и существенного прогресса наших знаний в области нейронауки и наук о поведении, которые произошли после издания в 1994 году DSM-IV, несмотря на десятилетие интенсивной работы комитетов экспертов по сбору научной информации для нового пересмотра. David Kupfer, председатель процесса пересмотра DSM-5, был во многом прав, когда говорил, что «проблема, с которой мы столкнулись относительно информации, появившейся в течение 5-10 лет, которые предшествовали началу работы над DSM-5, состоит в том, что нейронаука и биология не смогли предоставить нам убедительные данные, достигающие, с одной стороны, уровня диагностических критериев и обладающие достаточным уровнем чувствительности и специфичности, а с другой, которые можно было бы включить в диагностическое руководство»

(3). Его комментарий поднимает уместный вопрос: какие изменения нужно совершить в этой сфере для того, чтобы исправить эту насущную проблему?

Ученые, занимающиеся вопросами классификации, детально обсудили особенности исследований, которые необходимо провести для того, чтобы приблизиться к научно-обоснованным концепциям диагноза и этиологии. Несмотря на разнообразие дисциплин, которые подобные исследования представляют, ученым удалось достичь консенсуса, который можно заметить в следующих небольших цитатах: «дескриптивные критерии DSM будут иметь промежуточное значение до тех пор, пока исследования не обнаружат этиологически разнородные расстройства внутри существующих синдромов» (4, стр.27); «эмпирические данные свидетельствуют о том, что, возможно, термины, обычно используемые в клинических исследованиях, начиная от нейротизма и экстраверсии и заканчивая депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством, фактически не являются значимыми и целостными психологическими конструкциями, а скорее являются комбинацией элементов» (5, стр.281); «для нас важнее отойти от простой перестановки набора симптомов и сделать так, чтобы известные факты, полученные при изучении доменов (генетических, эндотипических, фенотипических, факторов внешней среды), можно было сгруппировать и выделить на их основе этиологически значимые и поддающиеся эмпирической проверке единицы, оставив в стороне традиционные фенотипические границы» (6, стр.11); «область, где мы вынуждены собирать данные, используя существующие диагностические категории, фокусирует свое внимание на сравнении расстройств между собой и с контрольной группой, а нам нужно выделить и сгруппировать информацию, которую можно широко распространить и тщательно сопоставить» (7, стр.4). Являясь национальным агентством, занимающимся выделением денежных средств, одной из задач которого является предвидение и воплощение в жизнь будущих проектов, NIMH должно хорошо понимать эти перспективы.

Призывая, вполне обоснованно, развивать новые направления исследований, все цитируемые выше ученые, однако, игнорируют один очень неудобный факт: классификации DSM/МКБ-10 фактически превратились в международный стандарт, который используют для того, чтобы подать заявки на исследовательские гранты, причем

как в частные, так и государственные финансовые институты, а достаточное консервативный процесс их рассмотрения обычно не допускает каких-либо отклонений от принятых правил. Кроме того, система хорошо соответствовала клиническим, административным, юридическим целям и службе психического здоровья в целом, и, поэтому, любые изменения сейчас могут привести к значительным проблемам. В то же время, даже небольшие изменения категорий или критериев нужно адаптировать к использованию в работе службы психического здоровья, к страховым выплатам, к долговременным прогнозам уровня распространенности психических расстройств, к научным исследованиям, работающим с этими категориями, и так далее. Таким образом, успех самой системы явился одним из самых больших барьеров на пути к ее изменению. В этом свете данная научная перспектива представляет собой некий парадокс. Для того чтобы в будущем достичь значительного прогресса в вопросах классификации, которая будет базироваться на достижениях генетики, нейробиологии и наук о поведении, требуется собрать соответствующие литературу, которая поможет внедрить эти инновации в классификации и измерительные инструменты. Однако подобная научная литература не может появиться до тех пор пока рамки исследований будут ограничиваться категориями МКБ/DSM. Это положение является предпосылкой развития проекта RDoC.

Проект RDoC

Что включает в себя проект RDoC? Официальное заключение о целях RDoC («развивать с исследовательскими целями новые способы классификации психических расстройств») может означать, что NIMH создал полноценную классификацию, которая готова к проведению полевых исследований. Однако это не совсем так. Фактически проект RDoC нацелен на развитие исследований, которые помогут выделить дименсии, основанные на нейробиологии и параметрах поведения, которые не соответствуют современным диагностическим категориям, но могут быть востребованы в процессе пересмотра имеющихся диагностических систем в будущем. Другими словами, RDoC будет поддерживать исследования, направленные на разработку новой классификации, которая сейчас еще далека от завершения. Тем не менее, проект RDoC представляет собой схему для проведения исследований по психопатологии, которая существенно

отличается от существующих на сегодняшний день стандартов. Основная цель RDoC – это создание каталога научной литературы, который будет отражать достижения в области генетики, других нейронаук и наук о поведении и может стать основой для постановки точного диагноза и лечения психических расстройств.

Исследовательские заявки на участие в проекте RDoC оцениваются NIMH на основании обычных критериев: комитеты экспертов рецензируют работы и ставят наивысшие баллы тем из них, которые представляются им наиболее достойными. До последнего времени эксперты NIMH в своей оценке заявок на участие в проекте RDoC руководствовались двумя принципами: акцент исследований на разработку нерешенных проблем и их научная новизна.

Информация о развитии и общей структуре проекта RDoC была подробно представлена в других работах (8,9) и здесь нет необходимости останавливаться на этом подробно. Если говорить кратко, то в начале 2009 года рабочая группа NIMH приступила к работе над новой диагностической системой. Были выделены пять основных доменов функционирования, которые могли служить неким каркасом для объединения различных дименсий: системы негативной валентности (то есть те, которые отвечают на негативные ситуации), системы позитивной валентности, когнитивные системы, системы социальных процессов, активирующие/модулирующие системы. Каждому из пяти доменов был посвящен отдельный семинар, в котором приняли участие специалисты по фундаментальным и смежным дисциплинам. В ходе каждого семинара эксперты на основе анализа соответствующей литературы по фундаментальным и клиническим дисциплинам должны были решить три задачи: а) выделение дименсий, рекомендованных для включения в данный домен, начиная с тех, которые были предложены рабочей группой NIMH; б) дефиниция каждой из дименсий; в) описание различных параметров внутри каждой дименсии (на основе существенной информации), которые могут охарактеризовать данную дименцию в каждом из нескольких элементов анализа (смотри ниже). Конкретные дименсии помещались в общую схему в тех случаях, если члены рабочей группы приходили к заключению, что они (дименсии) отвечают строгим критериям: а) есть доказательство того, что данная дименсия является валидной поведенческой функцией, и б) есть убедительные данные о том, что

Рисунок 1. Схема исследовательских критериев доменов								
ДОМЕНЫ/КОНСТРУКЦИИ	ЕДИНИЦЫ АНАЛИЗА							Парадигмы
	Гены	Молекулы	Клетки	Сети	Физиология	Поведение	Само-отчеты	
Системы негативной валентности								
Острая угроза («страх»)								
Потенциальная угроза («тревога»)								
Стойкая угроза								
Утрата								
Фрустрирующее отсутствие подкрепления								
Системы позитивной валентности								
Сближающая мотивация								
Первичная чувствительность к вознаграждению								
Стойкая чувствительность к вознаграждению								
Обучение подкреплению								
Привычка								
Когнитивные системы								
Внимание								
Восприятие								
Рабочая память								
Декларативная память								
Речевая деятельность								
Когнитивный контроль								
Системы социальных процессов								
Потребность в участии и привязанность								
Социальная коммуникация								
Восприятие и осознание себя								
Восприятие и осознание других								
Активирующие/ модулирующие системы								
Активация								
Биологические ритмы								
Сон-бодрствование								

нейрональная сеть или система играет важнейшую роль в реализации этой функции.

Структура схемы RDoC

Основные элементы схемы организации могут быть представлены в виде двух-мерной формы (Рисунок 1, также смотрите www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml). Различные измерения, о которых говорилось выше, располагаются в рядах этой схемы. Формально они названы «конструкциями», чтобы подчеркнуть их статус как не поддающихся исчислению моделей, основанных на параллельных наборах данных, чье точное функциональное значение будет меняться в зависимости от появления новой информации, трансформирующей наше понимание (см. 5). Конструкции располагаются внутри более значимых по иерархии доменов («исследовательские домены»), которые, как

ранее было замечено, отражают важные связи между конструкциями внутри каждого домена, а также обеспечивают эвристическую схему организации.

Семь столбцов этой схемы, названные «единицами анализа», представляют собой различные классы параметров, которые можно использовать для того, чтобы оценить каждую конструкцию. Кроме того, есть отдельный столбец, представляющий различные парадигмы, используемый для оценки всей конструкции. Как уже было отмечено, компоненты каждой ячейки, которые располагаются в месте пересечения ряда (мерности) и столбца (единицы анализа), были предложены и отобраны участниками рабочей группы. Центральный столбец имеет отношение к измерению конкретной мозговой сети. Три столбца слева, соответственно, посвящены генам, молекулам и клеткам, которые включают эти

сети. Столбцы справа, как полагают, могут быть связаны с результатами работы различных нейрональных сетей (поведение, физиологические ответы, отчеты и инструменты, заполняемые клиницистами). Последние три столбца включают измерение параметров, которые можно использовать для оценки признаков и симптомов на основе разнообразных описаний самих пациентов и инструментах, основанных на интервью.

Схема RDoC включает две другие измерения, крайне важные для целей нового проекта, которые можно считать неотъемлемой частью всей структуры. Эти два измерения, часто тесно связанные друг с другом, охватывают траектории развития и эффекты внешних факторов (в широком смысле). Большинство психических расстройств в настоящее время рассматриваются как болезни психического развития, а нервная систе-

ма в процессе своего созревания, начиная с момента зачатия, взаимодействует с различными внешними факторами. Ранее были изучены различные факторы риска, такие как пренатальные инфекции и насилие/отвержение в раннем детстве, которые, как было показано, могут повысить риск развития психических расстройств в будущем. В то же время, существующие диагностические подходы не способствуют в должной мере изучению моделей психического развития, которые, с одной стороны, могут приводить к формированию устойчивости по отношению к развитию болезни, а с другой, к самой болезни, а также не позволяют точно понять, почему конкретный вредоносный фактор может приводить к различным заболеваниям (например, стрессы в раннем детстве являются фактором риска для таких различных состояний, как депрессия, ПТСР и пограничное расстройство личности). Важнейшая цель RDoC состоит в том, чтобы тщательно изучить конкретные системы и понять направления их развития в плане их взаимодействия с различными событиями, причем не только в детстве, но и на протяжении всей жизни.

Некоторые критики полагают, что RDoC воплощает собой редуционистский подход и занимается лишь вопросами генетики и биомаркеров, исключая изучение влияния социальных факторов (напр., 10). На самом же деле, как обнаружили некоторые проницательные ученые (напр., 11), это не совсем так. В настоящее время существует значительный крен в сторону механистического понимания того, каким образом такие факторы, как жизненные события и социальное окружение взаимодействуют с процессами психического развития и приводят к наблюдаемым результатам.

Как отмечалось выше, RDoC представляет собой структуру, которая создана для того, чтобы облегчить проведение новых научных исследований на постоянной основе. Как это будет работать, исходя из современной структуры проекта? Например, члены рабочей группы предлагают рассматривать конструкции RDoC как будущие измерения, которые будут изучать внутри общей экспериментальной схемы и с учетом их потенциальной пользы в разрешении различных клинических проблем. Таким образом, существующие конструкции, в частности, являются хорошими моделями-кандидатами для ученых, желающих провести исследование в рамках RDoC, а также примерами для тех ученых, которые хотят валидизировать ту или иную новую кон-

струкцию. Рабочая группа RDoC периодически проводит обновление всей структуры, но в этом, по большому счету, нет необходимости, так как ученые всегда могут подать заявки на получение гранта для изучения новых конструкций (или для ревизии существующих конструкций). Как всегда, достоинства новых идей оценивают с помощью системы экспертной оценки NIMH/NIH (Национальные институты здоровья).

Основные положения RDoC

По сравнению с традиционными системами оценки психопатологии, проект RDoC включает использование очень разных подходов. Так как некоторые его особенности не всегда заметны и сложны, полезно привести дополнительные разъяснения по поводу специфики RDoC.

Один из противоречивых вопросов в отношении DSM-5 состоит в том, можно ли психические расстройства рассматривать как состояния, качественно отличные от нормы (напр., 12) или они представляют собой континуум, где отсутствуют строгие разграничения между нормальным функционированием и психическим расстройством как таковым (напр., 13). Очевидно, что появление информации об общем распределении «нормальных» показателей в рамках адаптивного, несколько сниженного или заметно сниженного функционирования могло бы разрешить эти неутрачивающие споры. К сожалению, так сложилось исторически, что до сих нет единого мнения относительно понимания и измерения когнитивных и эмоциональных составляющих нормального функционирования. Однако за последние десятилетия на фоне усовершенствования технологической структурного и функционального анализа и измерения поведения удалось выделить основные мозговые системы и связанные с ними функциональные сигналы. Сравнительные исследования косвенным образом ослабили точку зрения об исключительности человеческого вида, которая заключалась в обособленности психики и головного мозга, а также продемонстрировали данные о сохранности генов, нейротрансмиттеров и поведенческих функций на протяжении эволюции, которые имеются не только у грызунов и приматов, но и среди таких лабораторных животных, как дрозофилы и данио (14).

Приведем три примера: а) идентификация Olds и Milner «системы вознаграждения» в общем виде (15) открыла возможность понять возросшую сложность организации дорсальной и вентральной частей

полосатого тела и разделение функций на переживание вознаграждения, поиск вознаграждения, обучение контакту для получения вознаграждения и развитие привычек (напр., 16, 17); б) ответ на внезапную (acute) и потенциальную (potential) угрозу удалось разграничить на основе поведения и связанных с ним разных нейрональных сетей, которые вместе с другими компонентами динамично регулируют эти ответы (18,19) и в) системы, которые осуществляют когнитивные операции рабочей памяти впервые выделили и подробно описали на основе исследований поведения в конце 60-х-70-х годов (20, 21). Важно отметить, что многие из появившихся теорий могут дать возможность измерить как параметры поведения, так и связанную с этим функциональную активность мозга в популяции, что, в некотором смысле, позволит судить о нормальном распределении поведенческих паттернов. Очевидно, что это, в свою очередь, позволит оценить количественно степень отклонения различных аспектов функционирования от нормы. Также важно отметить, что эти новые направления не ограничиваются сугубо лабораторными задачами, но также обращаются к психометрическим инструментам, которые имеют тесную связь с реальным функционированием (напр., 22).

С точки зрения подхода RDoC, из этого вытекает несколько следствий. Во-первых, RDoC утверждает трансляционный подход к описанию расстройств, объясняя (для экспериментальных целей) патологию в терминах отклонений от фундаментальных функциональных систем. Когда трансляционный подход стал повсеместно использоваться в современных исследованиях, RDoC сделало небольшой, но крайне важный шаг в сторону психиатрии. Стандартный подход вначале определяет психическое расстройство (на основе признаков и симптомов), а затем занимается поиском патофизиологических механизмов, связанных с этими симптомами. RDoC же, наоборот, задает следующие важные вопросы: «Какое распределение конкретного признака или характеристики может считаться нормальным? Какая система мозга в первую очередь осуществляет эту функцию? Как мы понимаем этот механизм на различных уровнях (23)? Что отвечает за развитие дисрегуляции или дисфункции в этих системах в континууме измерений от нормы до патологии?» Эта стратегия имеет очевидные преимущества в смысле использования фундаментальных исследований на всех уровнях анализа при решении клинических

проблем, так как трансляция знаний достаточно быстра. С другой стороны, это может представлять дополнительную сложность для клинически ориентированных исследователей, так как симптомы, которые они привыкли изучать, в прямом смысле не существуют в структуре RDoC. Еще одним следствием трансляционного подхода является то, что RDoC не зависит от существующих категорий расстройств. Целью RDoC не является «понимание» или «объяснение» расстройств, представленных в DSM и МКБ, а лишь поиск причин того, как эти разнообразные системы теряют контроль при действии различных стимулов и связь этой дисрегуляции с соответствующими симптомами.

Подобно этому, RDoC внедряет многомерный подход в психопатологию, по существу изучая, в соответствии со стратегическим планом NIMH для RDoC, «весь диапазон вариаций, от нормы до патологии, вместе с фундаментальными компонентами (димициями) для того, чтобы улучшить понимание того, что является типичным в сравнении с патологическим». В принципе, в этом подходе сознательно игнорируются любые определения расстройств, пороги заболеваний и границы разделения различных психопатологических регистров. Так как подобные границы могут оказать негативное влияние на проведение исследований (в том числе, с учетом инертности категорий расстройств в МКБ/DSM), то целью проекта преимущественно является простой сбор информации о различных димициях на основе количественных данных, а не достижение клинического консенсуса, который в будущем может повлиять на принятие решений в этой области. Кроме того, доступность и надежность количественных инструментов со временем позволит применить полученные данные к проведению эпидемиологических исследований риска и исходов, как это, например, произошло при изучении гипертензии (24).

Здесь важно заметить, что связи между конкретными единицами анализа не всегда могут быть прямыми, как могло бы показаться при взгляде на простую модель тяжести. Более того, поиск точек расхождения и нелинейных функций является основной причиной для использования чисто эмпирического подхода. Одним из примеров данного феномена является классическая инверсия U-образной кривой связи возбуждения и исполнительской функции (25). В другом интересном исследовании Tucker с коллегами (26) записали связанный с корко-

вой активностью потенциал, названный «негативностью, связанной с ошибками» (ERN), который демонстрировал более выраженный ответ в тех случаях, когда испытуемому предлагали обратную связь, связанную с ошибками заданий. Как и предполагалось, пациенты с депрессией показывали бóльшие показатели ERN, чем группа контроля, но неожиданным оказалась квадратичная связь с тяжестью депрессии: в частности, большие показатели ERN были обнаружены только у пациентов с умеренной депрессией (но не легкой и тяжелой).

Некоторые ученые могут возразить, что акцент на трансляции данных упрощает богатство психопатологии, а сложные психиатрические симптомы не всегда можно объяснить данным способом. Например, кто-то может услышать на конференциях неформальные замечания по поводу того, что психотическое состояние является «черным ящиком» в RDoC. На это можно возразить, что, если в этой области построить диагностическую систему на основе данных нейронауки, то рано или поздно станет необходимым объяснять сложные симптомы в терминах дисрегуляции основных мозговых операций (как это показано в вышеупомянутых примерах). Например, галлюцинации можно частично рассматривать сквозь призму систем, которые представляют собой интеграцию воспринятой информации (27), в то время как нейрональные сети с помощью которых реализуются такие функции как язык, рабочая память, декларативная память и обучение, по-видимому, могли бы стать перспективными инструментами для изучения бредовых идей (28). Растущее осознание того, что психотические феномены в некоторой степени представлены как в нормальной популяции, так и среди амбулаторных пациентов (30), соответствует взглядам на эти симптомы как на образования, димиционально расположенные в популяции, а не просто представляющие собой качественно различные уровни тяжелой психической патологии. Таким образом, существенным компонентом экспериментальной классификации является необходимость дистанцироваться от традиционных взглядов на психическое расстройство для того, чтобы отыскать важные новые экспериментальные идеи.

Другая проблема связана со взаимоотношением различных компонентов RDoC с существующими признаками и симптомами психических расстройств, так как динамика последних является важным

клиническим феноменом, который заставляет больных обратиться за помощью. Установление механических связей, нарушение функционирования которых в одной или более областях (как они определены различными единицами анализа) приводит к возникновению конкретных симптомов или снижению, рассматривается как центральная задача проекта RDoC и важный компонент финансовой поддержки программы. Несмотря на то, что RDoC является проектом, развивающимся в русле трансляционной медицины, он также акцентирует внимание на понимании снижения функционирования, которое пациенты испытывают в жизни, и эта нерешенная задача подчеркивалась экспертами рабочей группы RDoC при выделении тех или иных конструкций.

Сомнения относительно существующей диагностической системы затрагивают не столько симптомы как таковые, сколько способ их объединения в расстройства, как это осуществлялось в политегической системе DSM. В частности, в исследовательской деятельности и в развитии терапевтических стратегий выделяются как независимые переменные или индикаторы лечения соответственно), политегические алгоритмы служат для того, чтобы снизить значимость индивидуальных симптомов, так как до сих пор они важны только в плане постановки диагноза. Таким образом, сильной стороной исследовательского проекта RDoC является акцент на сугубо клинических проблемах, который можно лучше объяснить с помощью такого исследовательского плана, который комбинирует соответствующие единицы анализа для того, чтобы показать как развиваются конкретные механизмы дисфункции.

Переход от МКБ/DSM к RDoC

Как будет выглядеть прототипическая модель RDoC? Подобный эксперимент будет включать изучение субъектов с различным уровнем функционирования от нормального до пониженного в отношении димициональных конструкций. Если бы многие исследования включали изучение больших групп пациентов, которые демонстрируют определенные уровни снижения функционирования в соответствии с существующими диагностическими критериями, то акцент мог бы сместиться исключительно в сторону использования конструкций RDoC, без необходимости ссылаться на диагнозы МКБ/DSM при создании дизайна исследования. (Можно допустить, что в обозримом будущем эти диаг-

нозы будут использоваться в историях болезней и в страховых целях). В крайнем случае, в качестве моделей для изучения активности системы вознаграждения (как соответствующие ангедонии и/или мании), например, можно привлекать группы лиц, которые обращаются за помощью – аффективно/тревожный спектр, психотический спектр, пищевые расстройства, расстройства личности. Для обоснования-dimensionalных подходов модели изучения также могут включать лиц с относительно неглубокими психопатологическими состояниями (с диагнозом «реакция адаптации», например), а также тех людей, состояния которых не отвечает критериям какого-либо диагноза. Подобный подход можно использовать для изучения исполнительской функции у детей при различных расстройствах аутистического спектра, синдрома дефицита внимания/гиперактивности, и аффективных/тревожных расстройствах (и, еще раз повторим, у тех лиц, которые не имеют какого-либо диагноза).

В контексте подобного дизайна исследования необходимо предвидеть о двух очень важных проблемах. Во-первых, здесь очевидно встает вопрос о соответствующих критериях включения и исключения. Состояния, которые обычно исключаются (неврологические заболевания и травмы, умственная отсталость, злоупотребление ПАВ у взрослых) могли бы также быть включены в исследования. С другой стороны, одна из стратегий изучения-dimensionalности состоит в расширении критериев включения для привлечения большого числа лиц как с текущими, так и с наблюдавшимися ранее патологическими состояниями. Как у взрослых, так и у детей необходимо учитывать нормальные этапы психического развития (например, умственное и физическое развитие у детей, когнитивное снижение у пожилых) и делать акцент на измерении нормальных показателей. Во-вторых, исследования подобного рода могут быть более информативны в тех случаях, когда они базируются на более ранних работах, которые имеют правильный дизайн и структуру. Например, исследования, в которых были получены результаты относительно-dimensionalности «ангедония» при расстройствах аффективно/тревожного спектров будут иметь более устойчивую базу при ее распространении на психотические и другие расстройства.

Дизайны упомянутых исследований (в основном, сильно упрощенные здесь для краткости) можно рассматривать как «золотой стан-

дарт» в смысле адаптации RDoC к соответствующей цели стратегического плана NIMH. Соответственно, важным аспектом программы RDoC является помощь исследователям осуществить переход – как теоретически, так и практически – классификаций МКБ/DSM в-dimensionalную плоскость. Этот вопрос продолжает вызывать разногласия среди членов рабочей группы NIMH, так как систематика DSM/МКБ использовалась для исследовательской и клинической практики столь длительное время, что необходим переходный период для того, чтобы посмотреть на психопатологию с других позиций. Эти вопросы зависят не только от хорошо сейчас понимаемой важности оценки с помощью новых шкал (например, для ангедонии или рабочей памяти), но также от того, насколько удастся «увидеть» пациентов с помощью «психической модели», построенной на принципах RDoC. Психопатология как таковая, конечно, продолжит существовать, но понимать и оценивать ее будут по-другому.

Общий принцип этого перехода состоит в том, чтобы объединить различные компоненты RDoC и категории расстройств DSM/МКБ с помощью серии экспериментов. Эти шаги при переходе могут быть полезны, но, в то же время, могут нести потенциальные препятствия. Одна из проблем состоит в том, что при этом возникнет соблазн ставить категории расстройств выше-dimensionalности. В частности, исследователи могут продолжать рассматривать диагностические пороги как разграничительные линии между болезнью и нормой, а также скорее продолжат рассматривать патологию сквозь призму DSM/МКБ, чем свыкнуться с мыслью о функциональных конструкциях, базирующихся на нейрональных системах. По-видимому, существуют очевидные искажения в отборе большинства пациентов на основе существующих диагностических критериев, в выделении терапевтических выборов или в других принципах отбора, что делает-dimensionalное объяснение малопривлекательным. Проще говоря, этот переход несет риск того, что исследователи продолжат рассматривать своих пациентов – как в клиническом смысле, так и при проектировании исследований – в терминах, близких к DSM, что, в свою очередь, сделает невозможным развитие в должной мере точной медицины, которая должна содействовать RDoC. Поэтому дизайн трансляционных исследований лучше сейчас рассматривать как временный эвристический подход для небольшого

числа исследований до тех пор, пока проект RDoC не раскроет свои возможности в полной мере.

С учетом этих предостережений, перед исследователями открываются две широкие перспективы, которые можно использовать при планировании этих переходных исследований. Во-первых, необходимо исследовать-dimensionalности RDoC внутри множественных диагностических групп. Проще всего здесь выбрать две или три различные диагностические рубрики DSM, для каждой из которых отобрать достаточное для достижения статистической достоверности число испытуемых. Затем можно провести анализ данных, используя фактор DSM,-dimensionalности RDoC и их взаимодействие. В тех же случаях, где не наберется достаточное число испытуемых для того, чтобы проанализировать это взаимодействие, то их число должно, по крайней мере, быть достаточным для того, чтобы протестировать основные показатели фактора DSM и-dimensionalности RDoC. Дополнительно в структуру этих исследований можно включить факторы, которые влияют на изучение широкого спектра-dimensionalности в данной работе. Как отмечалось выше, важны контрольные группы с широкими критериями включения, а также привлечение пациентов, состояние которых не достигает границы расстройства DSM, но которые ищут помощи (например, у них один симптом из эмпирического перечня признаков длится мало времени или атипичен) или включение пациентов из рубрик «без дальнейших уточнений» (БДУ). Также как со всеми другими исследованиями, использующими категории DSM, здесь возникает проблема: как согласовать между собой и проанализировать разнообразные по числу и качеству коморбидные диагнозы DSM? Это продолжает оставаться препятствием на пути к внедрению RDoC.

Альтернативный подход, частично пересекающийся с проектом RDoC, мог бы включить пациентов из всех диагностических групп в одну из глав новой «метаструктуры», созданной, в целом, в соответствии с DSM-5 и предстоящей МКБ-11, но без акцента на конкретных больных для каждой категории. Эти главы, в основном, включают большое количество расстройств разной степени тяжести – например, глава расстройств шизофренического спектра содержит шизотипическое расстройство, шизофреноформное расстройство, кратковременное бредовое расстройство и т.д. Как отмечалось выше, включение, помимо групп контроля, паци-

ентов с субсиндромальными состояниями или здоровых родственников больных могло бы благоприятно сказаться на развитии-dimensionalных подходов. Кроме того, включение в исследования этих разнообразных групп может иметь огромное значение для системы общественного здравоохранения, так пациенты со значимым снижением функционирования чаще всего исключаются из-за многих патофизиологических и терапевтических исследований, так как им нельзя поставить один из существующих диагнозов. В настоящее время неизвестен ни процент пациентов в этих теневых группах, ни величина их значимости для службы общественного здоровья с учетом имеющихся у них симптомов и глубины снижения. В конечном счете, множество исследований показали заметное снижение различных лабораторных показателей у клинически здоровых родственников больных (напр., 31). До сих пор подобные исследования использовали главным образом для того, чтобы показать риск наследственных факторов, и при этом недостаточно внимания уделялось тому, как эти результаты могут объяснить реальные патофизиологические различия, которые (как цитировалось выше), «улучшат понимание того, чем нормальное состояние отличается от патологического».

В более широком понимании эта альтернативная стратегия отбора может включать пациентов с изначальным диагнозом из разных глав метаструктуры МКБ/DSM без ограничения пациентов двумя или тремя отдельными категориями. Подобные группы могут первоначально включать расстройство, имеющие много схожих симптомов, например, шизофренический/биполярный спектр или униполярный/тревожный спектр. Цель, однако, состоит не в том, чтобы выделить отдельные группы, как это обычно делается, а в том, чтобы изучить лежащие в их основе измерения, что будет способствовать более целостному пониманию патологических механизмов. В этом отношении, например, Craddock и Owen предложили выделить т.н. градиент расстройств психического развития, выстроив некий непрерывный континуум, который начинается с умственной отсталости и далее продолжается в аутизме, шизофрении, шизоаффективном расстройстве, биполярном расстройстве и униполярной депрессии. (При условии достижения статистически значимого результата будет неважно, что пациенты отбираются из двух соседних рядов более

широкого диапазона. При этом будет совсем неправильно полагать, что они представляют качественно отличные друг от друга нозологические единицы.)

Второй широкий тип т.н. переходных исследований состоит в простом использовании пациентов из одной группы расстройств МКБ/DSM в обычном понимании. Тем не менее, исследователи при этом могут проанализировать различные измерения внутри одной группы, что даст больше информации о типах или границах соответствующих измерений, чем данные исследований, базирующиеся на симптомах (например, до сих пор наше понимание и лечение вегетативных симптомов или атипичной депрессии внутри большой категории униполярной депрессии было сравнительно небольшим). В большинстве случаев этот тип дизайна исследований, по-видимому, не слишком соответствует основным целям проекта RDoC, поэтому он не может внести большой вклад в понимание специфических конструкций или механизмов, которые могут представлять сквозные диагностические критерии в будущих классификациях. Однако данный подход может быть полезен для тех ученых, чьи исследования, направленные на изучение одного расстройства МКБ/DSM, могут способствовать их переводу в изучение измерений RDoC. Еще раз повторим положение, сделанное ранее: один компонент подобных исследований (с любым дизайном RDoC) может задать вектор исследований и, тем самым, способствовать пониманию того, каким образом индивидуальные различия в нейропластичности оказывают влияние на клинические проявления и активность соответствующих систем.

RDoC и развитие терапии

То, о чем говорилось ранее, главным образом имеет отношение к психопатологии, в то время как применение RDoC в краткосрочной перспективе также может оказать влияние на развития терапевтических стратегий. Общим правилом для любых терапевтических исследований в RDoC будет являться необходимость развития валидных инструментов, которые могут надежно выделить конкретный подтип или важный компонент внутри измерения, который поможет предсказать успешный результат той или иной лечебной стратегии. Приведем один пример, где, несмотря на хорошо известную гетерогенность категорий МКБ/DSM, механистически установленные подтипы расстройств могут улучшить понимание того, какую именно терапию целесооб-

разно использовать для конкретных больных. Например, ПТСР часто рассматривают как прототип расстройства, связанного с «нейронными сетями страха» (fear circuit). Однако многие пациенты с ПТСР демонстрируют притупленный аффективный ответ на аффективные раздражители (33), что может быть связано с повторными психическими травмами и/или хроническим течением заболевания (34). Соответственно, можно предположить, что классическая экспозиционная терапия ПТСР будет эффективна только у тех пациентов, которые переживают очень интенсивный, ситуационный обусловленный страх (где уровень страха можно заметно снизить), в то время как другие виды терапии могут быть показаны для тех лиц, которые характеризуются притупленным ответом. Соответствующие оценки измерения уровня фобического ответа с помощью надежного, идеографического метода, для которых существуют потенциальные кандидаты, но нет валидных методов, позволят проверить эту гипотезу, которая, по-видимому, может быть также применима и для других расстройств (34).

Подобно этому, развитие новых методов лечения может помочь выделить более гомогенных групп пациентов. Как заметила группа исследователей из сферы фармацевтической индустрии, «улучшение механистического понимания болезни и соответствие определенной терапии конкретным больным может сместить акцент от лечения, одинакового для всех, в сторону индивидуально направленной терапии и улучшить соотношение «польза/риск» для больных (35). Другими словами, новые виды лечения, которые нацелены на механизм, связанный с одним конкретным симптомом, по-видимому, имеют низкую вероятность оказаться успешными в исследованиях, базирующихся на DSM/МКБ, так как конкретный симптом не встречается у всех пациентов с одним и тем же диагнозом. В отличие от этого, обычная исследовательская задача RDoC может включать понимание того, как различные аспекты систем, связанных с вознаграждением, соотносятся с клинически значимой ангедонией (депрессивный симптом, который сам по себе может представлять сложную клиническую концепцию). Если бы появились новые методы лечения ангедонии, которые нацелены на новый механизм, выделенный в результате подобных исследований, можно было бы предсказать, что конкретная терапия будет эффективна лишь у депрессивных больных с ангедонией. Кроме того,

она может эффективна и у пациентов с другими диагнозами, которые имеют заметно выраженную ангедонию. Еще раз повторим, что «заметно выраженная ангедония» здесь является ключевой фразой, что делает необходимым при проведении подобных исследований предварительно обосновать широко известные методики.

Заключение

Как было отмечено в начале этой статьи, RDoC представляет собой проект, имеющий длительную финансовую поддержку и нацеленный на развитие будущих систематик. Его целью, осуществляемой под эгидой RDoC, является конкретное развитие технологий точной медицины в психиатрии с помощью выделения связей основных фундаментальных нейронных систем и функционального снижения, в том числе акцент на векторы нейropsychического онтогенетического развития и факторы внешней среды.

Возможно, самым важным элементом в проекте RDoC является то, что он должен стать широкой площадкой для проведения исследований психических расстройств с совершенно новой позиции. В этом смысле крайне важно, что проект RDoC представляет собой не только перечень неких конструкций и непосредственно схемы – хотя эксперты посвятили немало времени тому, чтобы сконструировать его общую структуру и конкретные элементы – но он, в первую очередь, должен дать возможность исследователям продолжить изучать актуальные вопросы транслационной медицины на основе достижений нейронаук и поведенческих наук, а не просто ограничиться созданием групп симптомов.

Основное назначение схемы RDoC – дать в руки исследователей руководство, с помощью которого они смогут сделать первые шаги на длинном и трудном пути, который должен привести к возможности создания классификации, построенной на данных нейронаук (и облегчить проведение исследований, где выше названные шаги будут являться показателями этого ожидаемого перевода). Возможно, результатами RDoC могут стать различные исследовательские проекты, которые, освободившись от ограничений, накладываемых современными классификациями, превзойдут проект RDoC и двинутся в сторону совершенно новых направлений за пределами структуры этой системы. Подобный результат может стать доказательством изобретательности и научной зрелости клинических исследований, которые будут

играть большую роль в том, как исследования, проводимые в духе подхода RDoC, помогут прогрессу в вопросах понимания и лечения психических расстройств на годы вперед.

Библиография

1. Insel TR. Transforming diagnosis. www.nimh.nih.gov.
2. Insel TR, Lieberman JA. DSM-5 and RDoC: shared interests. www.nimh.nih.gov.
3. Belluck P, Carey B. Psychiatry's guide is out of touch with science, experts say. *New York Times*, May 6, 2013. www.nytimes.com.
4. Wakefield JC. Are you as smart as a 4th grader? Why the prototype-similarity approach to diagnosis is a step backward for a scientific psychiatry. *World Psychiatry* 2012;11:27-8.
5. Smith GT, McCarthy DM, Zapolski TCB. On the value of homogeneous constructs for construct validation, theory testing, and the description of psychopathology. *Psychol Assess* 2009;21:272-84.
6. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, "Just the facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res* 2011;127:3-13.
7. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
8. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ et al. Developing constructs for psychopathology research: Research Domain Criteria. *J Abnorm Psychol* 2010;119:631-9.
9. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14:29-37.
10. McLaren N. Cells, circuits, and syndromes: a critical commentary on the NIMH Research Domain Criteria project. *Ethical Hum Psychol Psychiatry* 2011;13: 229-36.
11. Bolton D. Should mental disorders be regarded as brain disorders? 21st century mental health sciences and implications for research and training. *World Psychiatry* 2013;12:24-5.
12. Wakefield JC. The perils of dimensionalization: challenges in distinguishing negative traits from personality disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31:379-93.
13. Krueger RF, Eaton NR. Personality traits and the classification of mental disorders: toward a more complete integration in DSM-V and an empirical model of psychopathology. *Pers Disord Theory Res Treat* 2010;1:97-118.
14. Razafsha M, Behforuzi H, Harati H et al. An updated overview of animal models in neuropsychiatry. *Neuroscience* 2013; 240:204-18.

15. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954;47:419-27.
16. Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav* 1995;20:1-25.
17. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 537-55.
18. Davis M. Neural systems involved in fear and anxiety measured with fear-potentiated startle. *Am Psychol* 2006; 61:741-56.
19. Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT. Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann NY Acad Sci* 2012;1251:E1-24.
20. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: Bower GH (ed). *Recent advances in learning and motivation*, Vol. 8. New York: Academic Press, 1974:47-89.
21. Barch DM, Smith E. The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 11-7.
22. Patrick CJ, Venables NC, Yancey JR et al. A construct-network approach to bridging diagnostic and physiological domains: application to assessment of externalizing psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1. 2013; 122: 902-16.
23. Bechtel W. Reducing psychology while maintaining its autonomy via mechanistic explanations. In: Schouton M, de Jong HL (eds). *The matter of mind: philosophical essays of psychology, neuroscience,* 2. and reduction. Malden: Blackwell, 2007: 172-98.
24. Kotchen TE. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011;58: 522-38.
25. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:6186-91.
26. Tucker DM, Luu P, Frishkoss G et al. Frontolimbic response to negative feedback in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 2003;112:667-78.
27. Ford JM, Dierks T, Fisher DJ et al. Neurophysiological studies of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Bull* 2012;38: 715-23.
28. Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD. The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010;167:1178-93.
29. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2002;54:59-65.

30. Gaudiano BA, Zimmerman M. Prevalence of attenuated psychotic symptoms and their relationship with DSM-IV diagnoses in a general psychiatric outpatient clinic. *J Clin Psychiatry* 2013;74:149-57.
31. Snitz BE, MacDonald AW III, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 2006;32:179-94.
32. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 92-5.
33. Lanius R, Bluhm R. A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *J Psychiatr Res* 2006;40: 709-29.
34. McTeague LM, Lang PJ. The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety* 2012;29:264-81.
35. Wong EH, Yocca F, Smith MA et al. Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:1269-84.

DOI 10.1002/wps.20087