

К ПОНИМАНИЮ БИОМАРКЕРОВ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

И.Я. Гурович, М.Г. Узбеков

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Проблема биомаркеров психических расстройств была недавно подробно рассмотрена с позиций клинической стадийности в психиатрии в работе, авторы которой известные исследователи, развивающие концепцию клинического стадирования [6], а также имеющие большой опыт изучения когнитивных и биологических предпосылок развития шизофрении у лиц с высоким риском этого заболевания [3]. Обращает на себя внимание следующее определение биомаркеров, которое можно охарактеризовать как сугубо прагматичное: «биомаркеры – измеряемые биологические характеристики, указывающие на патогенетический процесс или на восприимчивость к лечению». Нельзя не согласиться с авторами в сдержанности определения, так как оно соответствует сегодняшнему состоянию знаний. В дальнейшем оно, вероятно, может стать более предметным. Положительным следует признать указание на связь с эффектом лечения, что подчеркивает практическую значимость проблемы. Рассмотрение с позиций клинической стадийности не уводит в сторону от основной для нас проблемы маркеров психических расстройств, поскольку в статье они рассматриваются в динамике от состояний с высоким риском к первому психотическому эпизоду и последующему течению болезни. Напротив, такой подход в рамках клинических закономерностей является полезным для более полного раскрытия значимости биомаркеров в динамике заболевания. К приведенному определению авторы делают следующие замечания. Пока ни биомаркеры, ни другие факторы риска не способны определить «профили» и методы, способствующие более точному установлению прогноза или выбора терапии в психиатрии. Стратифицированная или персонифицированная терапия, как считают авторы, остается стремлением лишь потенциально достижимым. Необходимо определение биомаркеров болезни, которые были бы прямо связаны с патофизиологией и, более того, обладали бы возможностью проследить выраженность болезненного процесса. Изучая взаимоотношения между различными биомаркерами, синдромом и стадией можно различать те биомаркеры,

которые имеют определенную степень синдромальной специфичности от тех, которые этого не отражают и, более того, различать «маркеры болезни», «маркеры уязвимости к болезни» и «маркеры прогрессирования болезни (эпифеноменов)». По крайней мере это относится к расстройствам, начинающимся в юношеском возрасте, в оценке которых лежит представление о том, что появление и персистенция психического заболевания обусловлено определенными факторами риска, в частности, факторами ранней уязвимости или генотипом, внутриутробными инфекциями, неблагоприятным опытом в детстве, нарушением развития, обучения и поведения, в то время как другие оказывают свое влияние позже – особенно в перипрепубертатном периодах (стрессы в развитии и жизни, употребление различных веществ и пр.). По-видимому, некоторые из этих более поздних факторов, которые могут не только воздействовать на появление, но и прогрессирование заболевания, потенциально изменены (например, алкоголь, наркотики, неблагоприятное социальное окружение, социальная изоляция).

В пределах предлагаемой авторами модели, имеющееся прогрессирование заболевания воспринимается как результат взаимоотношения между лежащей в основе патофизиологией, связанной с генетическими, эпигенетическими и другими факторами, и балансом других факторов риска и защитных механизмов. Это изменяющиеся факторы, как и лежащая в их основе патофизиология.

Ясно, что определение перекрестных и лонгитудинальных маркеров, дающих возможность точной оценки факторов риска прогрессирования заболевания, принципиально важно. В идеале эти маркеры должны быть привязаны к соответствующей патофизиологии и углублять понимание биологических механизмов, лежащих в основе появления или прогрессирования заболевания. Биомаркеры, считают авторы, могут отражать каузальные механизмы (такие как генетические и окислительные маркеры стресса) или патофизиологические последствия (такие как когнитивные, структурные или физиоло-

гические отклонения). Некоторые могут отражать и те и другие (например, воспаление). Некоторые биомаркеры (например, данные визуализации) могут иметь потенциальную прогностическую или диагностическую ценность, тогда как другие могут подсказывать новые терапевтические вмешательства (например, N-ацетилцистеин и омега-3-жирные кислоты при окислительном стрессе и противовоспалительные агенты при воспалении) [7].

В статье рассматриваются предварительные данные шести направлений исследований, в которых авторы видят возможность определения соответствующих маркеров психических расстройств: 1) когнитивные маркеры; 2) мозговые структурные маркеры; 3) маркеры, основанные на исследованиях по негативной рассогласованности; 4) сон и хронобиологические маркеры; 5) нейроэндокринные маркеры; 6) маркеры – жирные кислоты. Полагаем, что каждое из этих (а также, вероятно, и других) станет предметом обсуждения исследований авторов, работающих в этих областях, с целью определения маркеров психических расстройств; при этом будет целесообразнее обсудить и данные, касающиеся групп маркеров в обсуждаемой статье.

Проблема биомаркеров психических расстройств смыкается с проблемами, нашедшими отражение в разработанном Домене исследовательских критериев для научных исследований психических расстройств (Research Domain Criteria – RDoC) [2]. Приведем основные положения из этой публикации, в определенной степени дополняющие представления о биомаркерах психических расстройств. Как указывают авторы Домена исследовательских критериев для научных исследований (RDoC), диагностические критерии, основанные на «договоренности» клиницистов не согласуются с данными нейробиологии и генетики, они не могут предсказать восприимчивость к терапии, а также эти категории, основанные на признаках и симптомах болезни, не включают механизмы, лежащие в основе заболевания. Проблема прогноза появляется в описательных диагностических системах, созданных без четкого понимания патофизиологии. Везде в медицине заболевания, когда-то признанные единой патологией в силу схожих клинических проявлений, при проведении лабораторных тестов, однако, обнаруживают гетерогенность. В качестве примера приводятся подтипы сахарного диабета, имеющие схожие клинические проявления, и считавшиеся прежде одним заболеванием, но в основе первого типа лежит разрушение островковых клеток, а второго типа – развитие инсулинорезистентности. Для определения более специфической терапии обычной стала практика определения биомаркеров, например, в случае инфекционных заболеваний или рака. Клинически разные синдромы могут иметь общую этиологию как, например, при многообразных проявлениях сифилиса или стрептококковых инфекциях. В то время как потенциальные

преимущества основанного на нейробиологии подхода широко признаны [3], до сих пор не достигнуто согласие как претворить эту идею в жизнь. Авторы указывают, что проблема не нова. Четыре десятилетия назад Робинс и Гьюз предложили пять критериев для обоснования диагноза: клиническое описание, лабораторные тесты, определение границ, катамнестическое исследование и данные обследования семьи. Актуален вопрос, когда и каким образом можно будет построить долгосрочную классификационную модель для исследовательских целей, в которой могут быть использованы открытия в геноме и нейробиологии в той же мере, как и клинические наблюдения с целью улучшения исходов лечения.

Цитируемые авторы запускают проект Домена исследовательских критериев (RDoC) для создания общего направления научной деятельности в области патофизиологии, в частности, исследований генома и нейробиологии, данные которых в перспективе наполнят содержание будущих классификационных схем. Предполагается, что проект RDoC будет шагом на долгом пути постановки более точного и обоснованного диагноза. Сейчас пришло время, считают авторы, заложить фундамент для следующего шага: сбора и анализа данных патофизиологии, что поможет определить новые цели для разработки лечебных подходов, выделить подгруппы для более специфического лечения, обеспечить лучшее соответствие между научными находками и решением о постановке диагноза.

Классификация RDoC основывается на трех принципах: 1) психические заболевания являются заболеваниями головного мозга. В отличие от неврологических расстройств, при которых могут быть определены очаги поражения, в основе психических расстройств лежит патология нейрональных связей; 2) патология на уровне нейронов может быть определена с помощью нейробиологических методов, а именно ЭЭГ, методов функциональной нейровизуализации или новых методов подсчета связей *in vivo*; 3) данные генетических и нейробиологических исследований будут учитываться в качестве биологических признаков, дополняющих клинические проявления и симптомы. В ближайшей перспективе RDoC может стать наиболее полезным для исследователей картирования мозга и связи участков мозга с поведением, а также для открытия генома в исследовании на человеке. Например, внутри широкой сферы деятельности еще развивающейся нейробиологии появление возможности визуализации генома и составление программы раннего периода жизни уже начали проясняться факторы, формирующие развитие селективных нейрональных дуг [1, 9]. Но польза находок экспериментальной нейробиологии для применения клиницистами пока еще не доказана, часто потому, что результаты значимы для более общих значений функций, таких как темперамент, а не определенных диагнозов. Последние открытия структурных изме-

нений генома (вариации числа копий), ассоциированных с психопатологией, уже позволяют сделать вывод о возможностях его применения в современной психиатрии, но фенотипы, ассоциированные с геномным разнообразием, не соответствуют настоящим классификациям аутизма, шизофрении или биполярного расстройства. RDoC планирует обеспечить схему для классификации, основанной на эмпирических данных генетики и нейробиологии. Сейчас мы точно не знаем, как много разных расстройств может быть объединено под современными диагностическими категориями, шизофренией или аутизмом или любой другой категорией.

Исследовательские подходы для проекта RDoC будут отличаться от уже существующих практик. Основное внимание RDoC сосредоточено на нейрональных цепочках с уровнями анализа, развивающимися в одном из двух направлений: от измерения функций нейрональных связей к клинически значимым отклонениям или в направлении генетических и молекулярных/клеточных факторов, которые, в конечном счете, влияют на функцию. С этой точки зрения, в основе исследований могут быть ряды представленных вариаций компонентов конструкций, иерархически сгруппированных в общие домены функций. Уровни анализа варьируют от генетического, молекулярного и клеточного уровней до уровня нейрональных связей, а также уровней индивидуального и семейного окружения и социального контекста. Важно отметить, что все эти уровни затрагивают и психологический и биологический аспекты заболевания. Независимые параметры для классификации могут быть уточнены на любом уровне анализа. В качестве примера авторы указывают, что в исследовании рабочей памяти можно набрать пациентов из клиники психотических расстройств с независимыми параметрами генетического полиморфизма и зависимыми параметрами, включающими в себя когнитивную деятельность и нейровизуализацию активации дорсолатеральной префронтальной коры. Пока сохраняется очевидная концентрация внимания на наблюдаемой психопатологии, исследователи будут стараться применять полный спектр известных «деменсий» для разделения границ разных типов терапевтических вмешательств.

Отвечая на задаваемый себе вопрос, как RDoC может изменить клиническую практику, авторы указывают, что ответ зависит от того, насколько хорошо RDoC будет представлена в исследовании. Контрольное испытание – это определение, насколько хорошо молекулярные и нейробиологические параметры способны предсказывать прогноз заболевания и восприимчивости к терапии. Если вариации числа копий определяют форму психоза с высоким уровнем ремиссии, если нейровизуализация определит подтип расстройств настроения, который обязательно будет отвечать на терапию литием, RDoC может обеспечить диагностическую схему, которая может дать

лучшие исходы. На данной стадии слишком много этих «если» и мы все еще далеки от понимания окажется ли этот подход успешным. При обсуждении RDoC с Американской психиатрической ассоциацией и ВОЗ, эти организации также озвучили необходимость добавления молекулярных и нейробиологических параметров в будущие диагностические системы, но в свете состояния наших знаний, указывают авторы, представляется более подходящим начать с исследований на эту тему, чем сразу пробовать применить их на практике. RDoC – начальная попытка трансформации. Необходимо пройти проверку в течение будущих десятилетий до введения ее в классификацию психических расстройств. Задача, которая в процессе выполнения, скорее всего, потребует неоднократных коррекций и, в конечном счете, может не принести изменений в клинической сфере. Тем не менее, авторы уверены, что научные и клинические сообщества правильно поймут важность участия в конструктивной работе, чтобы ускорить ритм клинических открытий и улучшить исходы заболеваний.

Выявление биомаркеров является одной из важнейших задач медицины. Определение биологических маркеров может способствовать: 1) новому подходу к диагностике, 2) лучшему пониманию патогенеза и патофизиологических механизмов, 3) прогнозу прогрессирования заболевания, мониторингованию его течения, прогнозированию исхода. Кроме того, исследование биомаркеров дадут возможность обнаружения мишеней медикаментозного лечения, что может способствовать созданию новых лекарственных препаратов с заданными свойствами и может привести к разработке новых терапевтических подходов.

Исследования биомаркеров достигло определенных результатов в разных областях клинической медицины, таких как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и ряд других. Однако в психиатрии до настоящего времени, как отмечает ряд исследователей, не найдено ни одного потенциального биомаркера, который был бы внедрен в клиническую практику [7, 8].

В настоящее время биологическая психиатрия сфокусирована на использовании всех доступных современных подходов и методов, которые позволили бы выявить биологические маркеры. Эти подходы включают в себя такие, как эпигенетика, геномика, протеомика, липидомика, метаболомика и другие [4]. Целью таких подходов является идентификация новых чувствительных и специфических биомаркеров.

В этом плане использование методологии системного подхода может привести к прогрессу в биологической психиатрии. Системный подход в отличие от редукционистского, указывает на очень сложную природу психических расстройств, так как такие расстройства характеризуются мультифакториальными

генетическими и средовыми взаимоотношениями наряду с динамикой белковых нарушений, вызывающими как клеточные, так и структурные изменения на нейрональном уровне. Поэтому оценка психических расстройств не может проводиться только, например, на поведенческом или клеточном уровне, а должна рассматриваться в совокупности различных компонентов таких заболеваний.

Необходимо также отметить, что пока не ясно, в каких параметрах должны быть представлены биомаркеры. Они различны, вероятно, и параметры могут быть разными. Учитывая, что биомаркеры воз-

можно могут свидетельствовать о предрасположенности к возникновению психического расстройства, его динамике, исходах, необходимо иметь в виду, что исследования, нацеленные на обоснование маркера, скорее должны быть лонгитудинальными для обнаружения связи между ними и маркером. Вероятно они могут быть представлены не одним показателем, а несколькими – рядом показателей, отражающих ту или иную тенденцию – все эти вопросы относятся к планированию исследований потенциальных маркеров; они будут проясняться по мере накопления таких исследовательских работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daban C., Martinez-Aran A., Torrent C. et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review // *Psychother. Psychosom.* 2006. Vol. 75. P. 72–84.
2. Insel T., Cuthbert B., Garvey M. et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167. P. 748–751.
3. Keshavan M., Diwadkar Y., Montrose D. et al. Premorbid characterization in schizophrenia: the Pittsburgh High Risk Study // *World Psychiatry.* 2004. Vol. 3. P. 163–169.
4. Kobeissy F., Alawieh A., Mondello S., Boustany R.-M., Gold N. Biomarkers in psychiatry: how close are we? // *Frontiers in Psychiatry.* 2013. Vol. 3. P. 114–115.
5. Lopez-Jaramiilo C., Lopera-Vasquez J., Gallo A. et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12. P. 557–567.
6. McGorry M., Keshavan M., Goldstone S., Amnringer P., Allot K., Berk M., Lavoie S., Pantelis Ch., Yung A., Wool S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // *World Psychiatry.* 2004. Vol. 13. P. 211–223.
7. Stober G. et al. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers – A consensus paper of the WFSBP Task Force on biological markers // *World J. Biol. Psychiatry.* 2009. Vol. 10, N 2. P. 127–155.
8. Thome J. et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 13, N 5. P. 379–400.
9. Torres I.J., DeFreitas V.G., DeFreitas C.M. et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. P. 1234–1242.

К ПОНИМАНИЮ БИОМАРКЕРОВ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

И.Я. Гурович, М.Г. Узбекиков

Обсуждаются задачи, поставленные в Домене исследовательских критериев для научных исследований психических расстройств (Research Domain Criteria – RDoC, 2010), и актуальные статьи, посвященные проблеме биомаркеров психических расстройств. Авторы также подчерки-

вают сложность задач и высказывают некоторые пожелания (комплексность, лонгитудинальный характер) к исследованиям по их определению.

Ключевые слова: психические расстройства, биомаркеры, задачи исследований.

CONCERNING THE CONCEPT OF BIOMARKERS OF MENTAL DISORDERS

I.Ya. Gurovich, M.G. Uzbekov

The authors discuss the tasks formulated for research in the field of mental disorders in the Research Domain Criteria (RDoC, 2010) and the key publications on the subject of biomarkers of mental disorders. The authors

also mention the challenges and present a number of proposals concerning research, specifically, on multidisciplinary and longitudinal designs.

Key words: mental disorders, biomarkers, tasks in research.

Гурович Исаак Яковлевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России; e-mail: prof.gurovich@gmail.com

Узбекиков Марат Галиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@mtu-net.ru