

Этиология в психиатрии: обзор вопросов полигенных и средовых факторов в развитии психических расстройств

Rudolf Uher, Alyson Zwicker

Departments of Psychiatry and Pathology, Dalhousie University, Halifax, B3N 2E2, Nova Scotia, Canada

Перевод: Пикирения Л.Ю. (Минск), Пикирения В. (Минск)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Резюме

Интригующие современные данные о генетической и средовой причинности психических заболеваний актуализируют пересмотр взглядов на их этиологию. Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о важной роли как часто встречающихся, так и редких генетических отклонений. В ходе эпидемиологических программ выявлены сотни факторов воздействия окружающей среды, причастных к развитию психопатологии. Предрасположенность к определенной реакции на внешние факторы, вероятно, также предопределена генетически, что способствует образованию сложных генно-средовых взаимодействий. Действие внешних факторов, в свою очередь, также зависит от предшествующих событий, что формирует разнообразные внешне-средовые влияния. Для нескольких основных психических расстройств установлены общие средовые и генетические механизмы. В частности, такие заболевания, как шизофрения, биполярное аффективное расстройство и эндогенная депрессия, объединены едиными этиологическими факторами. В связи с этим перспективным представляется синтез результатов молекулярно-генетических и эпидемиологических исследований для установления всех возможных этиопатогенетических механизмов развития заболеваний. Разнообразные взаимодействия генетических и внешнесредовых механизмов определяют мультифакторную природу психических расстройств, изучение которых в перспективе возможно с применением интегративного анализа полиэтиологических детерминант на протяжении всей жизни пациентов с упором на первые двадцать лет. Применение комплексного анализа, включающего рассмотрение генно-средовых и внешне-средовых взаимосвязей для исследования этиологического разнообразия психических болезней может быть полезным для понимания основных типов и механизмов их развития, которые, вполне возможно, помогут в разработке новых профилактических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: психиатрическая генетика, внешние факторы риска, генно-средовые взаимосвязи, классификация психических расстройств, исследование течения всей жизни, шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, аутизм

(World Psychiatry 2017;16:121–129)

Большое депрессивное расстройство, шизофрения, биполярное расстройство и аутизм находятся в ряду наиболее тяжелых и ресурсозатратных заболеваний¹, входя в число самых частых причин инвалидизации и смерти². Каузальные механизмы, лежащие как в основе психических расстройств, так и обеспечивающие эффективное лечение, остаются недостаточно изученными.

На протяжении двух последних десятилетий наблюдаются стремительные расширения знаний о психических расстройствах с весьма неожиданными выводами. В настоящей работе мы постарались обобщить современные данные и предположить перспективу дальнейших исследований чтобы максимизировать потенциал значимых открытий. Несмотря на то, что акцент делается на общие принципы, лежащие в основе психических расстройств, большинство данных базируется на информации, полученной в результате исследований шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства и аутизма. Сначала мы рассмотрим генетические и средовые факторы как причины развития психических расстройств, которые затем объединим в интегративную модель. В заключении мы приводим собственную схему возможных исследований этиологии указанных заболеваний.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

У всех психических расстройств отслеживается тенденция семейного проявления, и риск заболеть зависит от степени родства с заболевшим родственником^{3,4}. Этот паттерн свидетельствует о важной роли генетических факторов в развитии психических заболеваний. Исследования близнецов постоянно показывают, что у

монозиготных близнецов, генетический материал которых на 100% идентичен, конкордантность по психическим расстройствам выше, чем у дизиготных пар, в которых идентичность ДНК составляет 50%⁵, что подтверждает генетическую этиологию нарушения ментальных функций.

Существует определенный градиент генетического влияния: наследственные факторы более значимы при тяжелых и относительно редко встречающихся заболеваниях (таких как аутизм, шизофрения или биполярное расстройство), тогда как в развитии более распространенных и менее тяжелых расстройств (тревожных и депрессивных) их влияние незначительно⁵. Предполагалось, что высокий показатель наследуемости, позволит установить определенные генетические вариации, ответственные за развитие психических заболеваний. Некоторые исследования были сфокусированы на поиске единственного гена шизофрении⁷, тогда как по оценкам других экспертов, предполагалось от 2 до 9 этиологических генетических локусов⁶. Предыдущие генетические исследования психических заболеваний строились на основании трех гипотезы: а) тяжелые психические расстройства вызваны малым количеством поврежденных генов; б) существует определенная связь между генотипом и видом психического заболевания и в) генетические вариации приводят к психическому заболеванию биологическим путем независимо от действия внешней среды. Это привело к тому, что большинство генетических исследований фокусировались на изучении одного какого-либо психического расстройства, сравнивая клинические показатели с результатами контрольной группы, зачастую не учитывая влияние средовых факторов.

	Аутизм	Шизофрения	БАР	Депрессия
Количество наблюдений в самой большой на сегодняшний день выборки	13088 случаев заболевания и 16664 контроля	36989 случаев с шизофренией и 113075 контроля	7481 случаев с биполярным расстройством и 9250 контроля	121380 случаев с депрессией и 338101 контроля
Количество вариаций, доказавших полногеномную значимость	4	128	18	17
Относительный риск при значимых генетических вариациях	1.17	1.21	1.15	1.05
Процент патогенных отклонений по всему геному	14%	23%	25%	5%

На протяжении последних десяти лет технологии молекулярной генетики позволили идентифицировать генетические вариации, ответственные за передачу склонности к психическим расстройствам, а некоторые вообще весьма неожиданные данные ставят под сомнение общепринятые представления о генетике психических расстройств.

Исследования, выполненные методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) на больших выборках пациентов, позволили обнаружить более сотни аллелей, принимающих участие в развитии психических расстройств (табл. 1)⁸⁻¹¹, причем установлено, что отдельные генетические вариации оказывают незначительное влияние, гораздо важнее их взаимодействия⁸.

Анализ шкалы полигенного риска указывает на важность учета даже слабосвязанных с развитием психических расстройств генетических вариаций^{12,13} – не только структурных изменений ДНК (делеций или вставок), но однонуклеотидных полиморфизмов¹⁴.

Неожиданным оказался установленный факт неспецифичности большинства генетических маркеров, связанных с риском психических расстройств^{15,16}. Установлено, что около двух третей всех генетических факторов характерны как для шизофрении, так и для эндогенных аффективных заболеваний (биполярного расстройства и рекуррентной депрессии)¹⁵, а также участвуют в развитии аутизма, СДВГ и умственной отсталости.

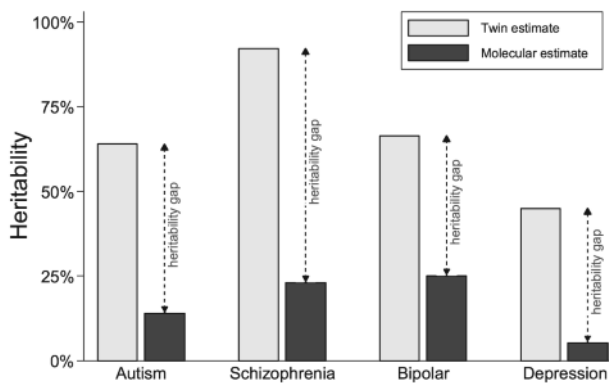


Рисунок 1. «Наследственные бреши».

Анализ генетической обусловленности психических заболеваний на основании данных о мета-анализа конкордантности у близнецов (приведены усредненные показатели по моно- и дизиготным парам)⁵ и полногеномного метода (с учетом сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов)⁸⁻¹¹. Большое расхождение показателей иллюстрирует так называемый «разрыв наследственности».

На современном этапе установлено, что показатели наследуемости, полученные близнецовым методом, не объясняют прямого молекулярно-генетического влияния на развитие заболеваний¹⁵. Также неубедительными представляются результаты исследований, выполненных методом случай-контроль. Данные полноге-

номных исследований указывают на незначительное влияние отдельных генетических вариаций (что подтверждается не 100% конкордантностью монозиготных близнецов, см. рис. 1). Возможное объяснение таких «наследственных брешей» заключается в значимом влиянии идентичных внешних факторов, то есть, риску подвержены люди, выросшие в одной среде, чем связанные родством^{17,18}. Общая картина этиологии представляет собой сложную схему, в которой генетический механизм представляет собой взаимодействие тысяч нозонеспецифических генных вариаций со слабым эффектом, чье патогенное действие реализуется под воздействием определенных внешних факторов.

СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Результаты близнецовых исследований, подтвердившие наследственную природу психических заболеваний, также указывают на важную роль факторов внешней среды. Конкордантность большинства наследуемых психических недугов, таких как аутизм и шизофрения у однояйцевых близнецов сложно назвать абсолютной⁵. Сложность дифференцировки на современном этапе воздействия среды и ошибочной диагностики не отменяет реалистической оценки одинаковой значимости генетических и средовых факторов.

В 1960-х годах была доказана важная роль неблагоприятных социальных условий в процессе психических недугов. Тогда постулировалось положение об определяющей роли того или иного социального фактора в развитии отдельного заболевания, вне зависимости от конституциональных особенностей и личностных качеств, то есть, исследования, как правило, были направлены на влияние какого-либо одного фактора на риск болезни, например, развитие депрессии¹⁹.

Некоторые проспективные (лонгитюдные) наблюдения определили патогенное влияние длительно воздействующих или периодически возникающих неблагоприятных условий в детском и юношеском возрасте на манифестацию психического заболевания^{20,21}. На сегодня накоплено множество данных исследований большего числа репрезентативных выборок, в которых доказаны этиопатогенетическое влияние разнообразных внешних причин, включая вирусные инфекции в пренатальном периоде, авитаминоз Д, статус принадлежности к этническому меньшинству, назначение психостимуляторов, издевательства в детском возрасте и т.д. (Таблица 2)²²⁻²⁵.

Результаты предыдущих исследований позволили сделать несколько важных выводов. Во-первых, один и тот же фактор среды, действующий однотипно, увеличивает риск развития нескольких психических расстройств. Например, взросление в городских условиях изначально связывалось с риском возникновения шизофрении, но систематический анализ показал, что это является фактором риска для всех типов психических расстройств²⁵. Во-вторых, различные виды внешнего воздействия могут вызывать одинаковые психические расстройства. Например, каждый из перечислен-

Таблица 2. Средовые факторы, вызывающие психическое расстройство				
	Аутизм	Шизофрения	Биполярное аффективное расстройство	Депрессия
Факторы риска при беременности				
Инфекции	+	+++	++	+
Плохое питание		+++	++	++
Тяжелые металлы	+++	++		
Перинатальные факторы риска				
Преждевременные роды	++	++	++	++
Пора года рождения	++	+++	++	+
Сложности во время родов	+++	+++	0	
Среда взросления				
Городские условия	+++	+++	+	+
Бедность	++	+++	+	+++
Плохое обращение	N/A	++	++	+++
Издвательства	N/A	++	+	++
Употребление психоактивных веществ в подростковом возрасте				
Каннабис	N/A	+++	++	+
Психостимуляторы	N/A	+++	++	0
Количество + указывает на степень доказанности (+ означает единичное исследование с недостоверными данными; ++ означает среднюю степень доказанности, подтвержденную в нескольких независимых работах; +++ указывает на убедительную доказательность результатов, подтвержденных в том числе и в мета-анализах). Доказательства отсутствия соответствия обозначается 0. Пустые клетки означают отсутствие доказательств за и против соответствия. Ни один из факторов не обладает негативным соответствием ни с одним из расстройств. Из-за раннего начала аутизма воздействие средовых факторов, проявляемое после 3 лет, не может быть изучено обстоятельно, и поэтому является неприменимым и обозначено как N/A.				

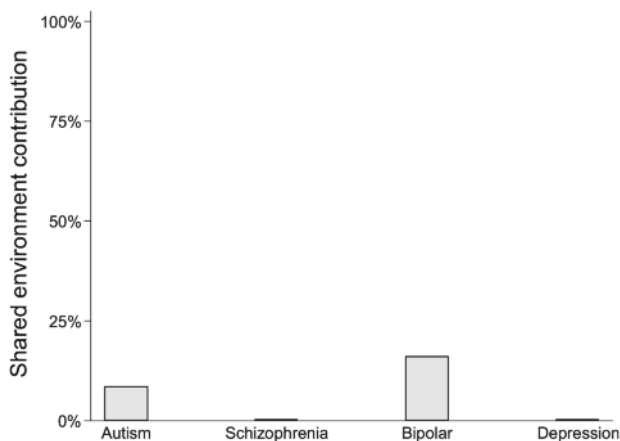


Рисунок 2. Парадокс влияния среды. Согласно результатам исследований близнецов, условиям среды воспитания, одинаковым для всех членов семьи, едва ли отводится какакая-либо роль в воздействии на формирование психического расстройства. Графики, представленные здесь, взяты из недавнего комплексного мета-анализа⁵, направленного на изучение пар однополых близнецов. Показатели для шизофрении и депрессии оказались отрицательными, однако, учитывая то, что такие оценки вариативности неприемлемы, на графике они обозначены 0%.

ных факторов – плохое питание матери, дефицит витамина Д, вирусные инфекции во время беременности – значительно повышает риск развития шизофрении, к факторам риска этого заболевания можно отнести и низкий социально-экономический статус, и взросление в городских условиях, и принадлежность к какой-либо группе меньшинств, а также злоупотребление стимуляторами, марихуаной и табаком²⁶. В-третьих, видно, что даже стечение нескольких неблагоприятных обстоятельств далеко не всегда приводит к развитию психопатологии. У большинства людей существует устойчивость к развитию психических расстройств, даже если они подвержены воздействию большого числа неблагоприятных внешних факторов^{27,28}.

Указанная устойчивость, вероятно, связана с личностными чертами, которые частично заложены конституционально (наследственные) и частично формируются в результате предыдущего опыта удачного пре-

одоления неблагоприятных воздействий^{28,29}. Опыт, полученный в раннем возрасте может повлиять на развитие как восприимчивости, так и устойчивости к внешнему воздействию, приводя в результате к последовательному взаимодействию средовых факторов. Например, жестокое обращение в детстве может стать причиной развития особой чувствительности к специфическим стрессам во взрослом возрасте³⁰. Наблюдения за тем как внешние условия оказывают большее влияние на интеллектуальное развитие разлученных близнецов, выросших в семьях различного социально-экономического статуса, также указывают на сложные взаимосвязи различных факторов окружающей среды³¹.

Современные знания касательно вклада внешней среды в развитие психических расстройств представляет собой сложную картину взаимосвязи различных социальных, физических и химических факторов, возникающих на всех этапах жизни, повышая риск формирования ряда психических расстройств. Становится понятно, что далеко не всегда и совсем не обязательно один из вышеперечисленных внешних факторов становится причиной психического расстройства. Вместо поиска одной единственной вызывающей расстройство внешней причины, исследователям может понадобиться изучать совокупное влияние различных средовых факторов на протяжении всей жизни индивида, с их последующей суммацией в так называемые полисредовые показатели (Е-показатели)³² или группированием в уникальные внешнесредовые комбинации³¹.

Совокупность факторов окружающей среды, участвующих в развитии заболевания впечатляет, однако, это может быть только верхушкой айсберга. Исследователям удалось определить внешние факторы, которые являются губительными для широкого большинства индивидов. В то же время остаются не выясненными воздействия, которые являются благоприятными для одних и вредными для других.

ГЕНО-СРЕДОВАЯ ЭТИОЛОГИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Ни генетика, ни внешние факторы по отдельности не могут стать причиной психического заболевания. Хотя и существует вероятность развития того или иного

болезненного процесса под воздействием отдельных триггеров, но, вероятнее всего, решающую роль играет совокупность всех этих факторов. Такой механизм обозначается как «парадокс влияния общей среды» (gene-environment interaction, GxE).

Основополагающая роль GxE в развитии и формировании психических расстройств подтверждается несоответствием между результатами эпидемиологических программ и близнецовых методов, что нередко обозначается как «парадокс влияния общей среды». Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительной доле расстройств, развивающихся в неблагоприятных социально-экономических (бедность, городские условия, принадлежность к меньшинствам, особенности окружения (район проживания), жестокое обращение в детском возрасте)^{22,25,33}. Однако, исследования близнецов, выявили лишь слабое влияние факторов общей среды как причин развития психических расстройств⁵ (рис. 2).

Одно из объяснений парадокса влияния общей среды заключается в том, что как монозиготные, так и дизиготные близнецы, как правило, живут в одних и тех же условиях, то есть, на развитие у них заболеваний в большей степени влияют генетические факторы. Таким образом, если влияние общей среды зависит от генетики, статистические модели, используемые в исследованиях близнецов, подтверждают совместное действие генетических компонентов, увеличивая роль наследственности и уменьшая роль условий общей среды³⁴. Следовательно, механизм GxE полностью объясняет как «парадокс влияния общей внешней среды», так и «наследственные бреши».

В последние 15 лет исследователям удалось определить специфические гены, влияющие на чувствительность и восприимчивость к условиям окружающей среды. Подобно большинству молекулярно-генетических исследований, изучение GxE началось с проверки влияния значимых полиморфизмов в генах-кандидатах. Результативность таких исследований зависит не только от составления правильной комбинации искомым генов и базируемых на предыдущих знаниях факторов внешней среды, но и на формировании однородной выборки, что позволяет статистически достоверно обработать биологические показатели.

Примечательно, что некоторые из этих исследований оказались успешными в поиске причинно-следственных механизмов. Некоторые кандидатные гены GxE устойчиво реплицировались в последующих работах. Например, в мета-анализах неоднократно подтверждалась связь между низкоактивным вариантом гена моноаминоксидазы типа А (MAO-A), сцепленного с X-хромосомой, и плохим обращением в детстве, ведущим к антисоциальному поведению у мужчин^{35, 36}. Мета-анализ также подтвердил воспроизведение и связь между генетическими вариациями нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и тяжелыми условиями жизни, приводящими к депрессии³⁷.

Другие же виды GxE оказались менее надежными или специфичными, чем ожидалось. Например, связь между коротким вариантом гена переносчика серотонина и развитием депрессии под воздействием неблагоприятных жизненных условий имеет равное количество как положительных, так и отрицательных воспроизведений, то есть, не определяет строгой специфичности такого фактора, как жестокое обращение в детстве для развития депрессии во взрослом возрасте³⁸⁻⁴⁰. Другие комбинации GxE требовали более строгих уточнений – например, не установлено никакой связи между развитием психоза при употреблении каннабиоидов и геном катехол-О-метилтрансферазы (COMT)⁴¹. Однако на сегодняшний день выявлено большее число генов и их полиморфизмов для поиска GxE, идентифицировано 152 полиморфизмов в 42 генах, связанных с каннабиноидами, определена взаимосвязь между однонуклео-

тидным полиморфизмом кодируемой геном AKT1 серин/треонин-киназы, и потреблением конопли, приводящим к развитию психоза⁴². Этот результат GxE был подтвержден на независимой выборке^{43,44}, предполагая, что данный полиморфизм отвечает у индивида за склонность к развитию психоза при воздействии тетрагидроканнабинола.

Наконец, для выявления GxE было проведено несколько полногеномных исследований по изучению средовых влияний (genome-wide environment interaction studies GWIS), без предварительной установки на поиск определенных вовлеченных аллелей. Первые исследования GWIS были посвящены поиску ассоциации между пренатальным воздействием цитомегаловируса, стрессоустойчивости как личностной характеристики и риском развития шизофрении⁴⁵ и депрессии⁴⁶. Результаты указанных исследований GWIS обладают ограниченной статистической силой, так как преобладающее большинство генотипированных образцов не было подвержено влиянию изучаемого внешнесредового фактора. На данный момент непонятно, будут ли результаты исследований GWIS воспроизводимыми на других выборках, как это можно сделать при исследованиях случай-контроль кандидатов GxE. Предварительный анализ показывает, что множество GxE влияет на развитие большинства психических расстройств, однако, ни одна конкретная GxE не может объяснить значительное число случаев.

Результаты нескольких исследований указывают на то, что многие генетические вариации могут участвовать как в формировании чувствительности к воздействию, так и обуславливать формирование протекторных механизмов у разных людей. В одном исследовании из 2880 вариантов генов, ассоциированных с шизофренией, и находящихся в кодирующей или регуляторной части генома, выявлена тенденция увеличения риска развития шизофрении у людей, рожденных в зимний период⁴⁷. В другом исследовании полногеномного поиска ассоциаций при шизофрении, охватывающем десятки тысяч генетических вариаций, связанных с чувствительностью к факторам внешней среды, показано, что те же маркеры характерны для развития психопатологических девиаций после детских травм и определяют эффективность психотерапевтического лечения тревоги⁴⁸. Как и в прямых исследованиях полигенно-ассоциированных расстройств, результаты GxE стали более достоверными при включении изучения большего количества аллелей в полигенную шкалу риска. Появляющаяся картина результатов показывает большое количество генетических маркеров, обуславливающих тот или иной тип чувствительности к факторам внешнего воздействия. Изучение взаимосвязи генетики и окружающей среды находится пока на начальном этапе, а исследования, доступные сегодня, оставляют много вопросов о специфичности полигенных групп GxE в зависимости от типа и времени внешнего воздействия, специфичности или плейотропии GxE в зависимости от вида психического расстройства, а также о роли редких генетических вариаций в становлении восприимчивости к внешним воздействиям.

ГРАНИЦЫ И ПЕРЕСЕЧЕНИЯ ДИАГНОЗОВ

Анализ генетических и внешнесредовых факторов показал, что в формировании большинства расстройств они принимают одинаково активное участие. Явное совпадение причин происхождения расстройств объясняется либо плейотропией, т.е. явлением, когда одни и те же факторы могут влиять на развитие нескольких типов расстройств, либо недостаточной точностью критериев постановки диагноза определенного расстройства.

Плейотропия задокументирована на уровне отдельно взятых факторов: например, один и тот же вариант (А-аллель rs1006737) гена кальциевого канала

SACNAIC связывался с повышенным риском развития биполярного расстройства, шизофрении, депрессии, тревожного расстройства и аутизма⁴⁹⁻⁵¹. В то же время есть убедительные демонстрации недостаточной валидности границ диагностических критериев⁵², существуют и вполне доказанные данные, как, например, терапевтический эффект от лития при биполярном расстройстве, но не при шизофрении.

Хотя на данный момент и существуют явления плейотропии и недостаток валидности классификаций, все же есть вероятность нахождения уникальных многофакторных этиологических комбинаций. Например, даже если большинство факторов риска развития биполярного расстройства и шизофрении являются общими, сочетание факторов может быть уникальным для каждого из этих заболеваний.

Учитывая наличие сотен и даже тысяч сочетаний генетических и средовых этиологических факторов для каждого расстройства, количество возможных случайных каузальных комбинаций чрезвычайно велико. И анализ этих комбинаций только начался. Следующий пример включает как психическое расстройство, так и физическое нарушение: у людей с шизофренией риск развития ревматоидного артрита наполовину меньше, чем у остальных, даже при том, что и для шизофрении, и для ревматоидного артрита существуют одинаковые внешние факторы риска, включающие рождение зимой и табакокурение. Недавно было показано, что полигенный фактор риска развития нарушений иммунной системы, связан как с повышенным риском заболеть ревматоидным артритом, так и снижением вероятности развития шизофрении. В дополнение, полигенный уровень повышенного риска для шизофрении включает в себя рождение в зимний период⁴⁷. В данном случае, речь идет о нескольких средовых факторах, однако, генетическая предрасположенность, охватывающая тысячи аллелей, может определять соотношение рисков для двух конкурирующих исходов.

Следует подчеркнуть, что даже разработка инструмента для распознавания всех возможных комбинаций генетических и средовых факторов, скорее всего, не решит вопросов прогноза течения и исхода заболевания, устранить этот пробел, с большой вероятностью можно только добившись успеха в установлении этиологии заболеваний. Большинство дискуссий на сегодняшний день касаются вопроса разграничения между категориальным диагнозом и дименсиональным подходом. Это, возможно, неверное направление, так как оба подхода остаются актуальными. Анализ опыта использования дименсионального метода (применяемого в DSM-IV и DSM-5) свидетельствует о том, что указанный подход не приближает решения вопроса этиологии. В то время как с помощью дименсиональной модели можно успешно анализировать общепопуляционные тенденции, категориальный метод больше подходит для рассмотрения тяжелых психических расстройств, что более актуально для психиатрии. Что касается психопатологии, то маловероятно, что разница между полным отсутствием психопатологических симптомов и их средними показателями у населения были такая же как между средней и сильно выраженной психопатологией. В то же время, количество категорий в современной классификации слишком велико, а границы между ними недостаточно достоверны⁵².

Множество работ оказываются неинформативными по причине убедительных аргументов, опровергающих какую-либо нозоспецифичность, а, следовательно, выполненных на неактуальных для валидности и специфичности диагностических критериев и психометрических шкал⁵². Потенциал открытий, вероятно, повысится в случае, если исследователи переориентируются на рассмотрении более широких и гетерогенных совокупностей психических болезней, без исключений, которые базируются на диагностических критериях,

и не ограничиваясь обобщенными моделями, категориальными или дименсиональными. Снижение ограничений в исследованиях, основанных на диагностически-специфическом подходе, не предполагает принятия иного ограничительного комплекса и не требует перехода к дименсиональной модели. Для исследования общих этиологических факторов различных расстройств, в таком случае, лучше подходит использование более широких категорий, нежели специфические диагностические категории. Например, значительное сходство среди генетических и средовых факторов риска большого депрессивного расстройства, биполярного расстройства, шизофрении и другими видами психических заболеваний говорит о том, что полем для исследования может быть широкая категория тяжелых психических расстройств, которая охватывает расстройства настроения и психотические расстройства.

КОНТЕКСТ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Два важных открытия в области психиатрии недооценены и не отображены в большинстве этиологических исследований. Первым из них является преемственность и непрерывность патологии на протяжении всей жизни. Результаты лонгитудинальных катанестических работ свидетельствуют о начале наличия начальных психических расстройств в детском и подростковом возрасте.

Как правило, манифестирующие в раннем возрасте симптомы не идентичны расстройствам в период взросления, но оказываются важными в прогностическом смысле, то есть, свидетельствуют о риске развития психического заболевания. Как правило, наблюдается гетеротипический континуум. Например, проявление тревожности в детстве является важным предиктором развития в будущем как большого депрессивного расстройства, так и биполярного расстройства. Другим наглядным примером выступают нарушения поведения с реакциями оппозиции в детском возрасте, которые предиктором развития нескольких типов заболеваний, включая аффективные заболевания, тревожные расстройства, злоупотребление психоактивными веществами, а также диссоциальное расстройство личности.

В то же время, существует определенная степень специфичности, выражающейся в соответствии определенных комплексов симптомов, проявленных в детстве и типом расстройств во взрослой жизни⁵³. Факт коморбидности нескольких психических заболеваний обуславливает определенные трудности при проведении специфических диагностических исследований⁵². Это означает необходимость анализировать психопатологию и в целом, и в контексте развития. Учитывая, что большинство психических расстройств начинаются в детском возрасте, а ретроспективные данные не обладают достаточной точностью, то для проведения этиологических исследований необходимо применять лонгитудный дизайн, начиная с детского возраста, момента рождения или даже раньше⁵⁴.

Второе открытие заключается в том, что течение психического расстройства у людей отличается и слабо связано с выставленным диагнозом. Принято классифицировать заболевания на эпизодические и непрерывнотекущие, однако результаты лонгитудных исследований ограничивают достоверность такого подхода. Аффективные расстройства сначала принято было считать эпизодическими, но к настоящему времени их признали хроническими, так как большинству пациентов присуще сохранение отдельных симптомов на протяжении жизни^{55,56}. Расстройства личности принято было считать непрерывными, но и эти взгляды постиг пересмотр – с выделением ремиссий и рецидивов с учетом аффективных расстройств⁵⁷.

Эпизодичная и непрерывнотекущая форма одного и того же заболевания могут иметь различную этиологию. Например, рекуррентная депрессия в большей степени наследуется⁵⁸, в то время как хроническая форма большого депрессивного расстройства сильнее связана с жестоким обращением в детстве⁵⁹. Взаимодействие между полиморфизмами гена переносчика серотонина и плохим обращением в детстве также характерно для непрерывного течения депрессивного расстройства^{39,40}. С другой стороны, существуют доказательства того, что циклоидный психоз, вид психического расстройства с характерным эпизодическим течением, несмотря на неоднородность симптоматики, может также иметь под собой значимое генетическое основание^{60,61}. Эти примеры доказывают то, что течение заболевания также важно для этиологических исследований, как и профиль симптомов.

Результаты проведенных лонгитюдных исследований, приведенных выше, поставили под сомнение предыдущие данные этиологических исследований, при которых индивиды были сгруппированы и контролировались по характеру симптоматики во взрослом возрасте, без учета контекста развития и временной динамики. Последующие этиологические исследования будут дополнены показателем временного измерения, который на данный момент отсутствует как в категориальных, так и в дименсиональных классификациях.

ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕКУЩИХ ПОДХОДОВ

За последнее десятилетие на исследования в области психиатрии была обрушена волна критики. Очень важно осознать свои успехи и признавать ошибки, взвесив все обстоятельства, которые мешают получить больше знаний в этой области. Основываясь на обзоре психиатрических исследований, приведенных выше, мы выявили четыре фактора, ограничивающих дальнейший прогресс.

Одним из главных лимитирующих факторов является ложное знание. За последние пятьдесят лет исследования в области психиатрии основывались на следующих утверждениях: причины заболеваний можно обозначить как специфически-диагностические, причинами расстройств становится небольшое число факторов, и, что влияние генетических факторов преобладает над воздействием из окружающей среды. Примечательно, что некоторые из величайших открытий психиатрии произошли до того, как были выдвинуты данные предположения. Например, эффективность лития для лечения биполярного расстройства стала очевидна после проведения исследования в неселективной группе пациентов⁶².

Следующим лимитирующим фактором является опускание данных. Использование диагностически направленного подхода в 20 веке с вытекающими дискуссиями в области категориальных и дименсиональных подходов, вероятно, привели к игнорированию контекста развития психопатологии и ее трансформации во времени.

Последние лимитирующие факторы, которые мы рассмотрим: это статистическая мощность и качество исследований. Учитывая то, что в развитии большинства психических расстройств участвуют множество генетических и средовых факторов, для проведения успешного этиологического исследования необходимо наличие больших репрезентативных выборок с правильным подсчетом генетической вариативности, средовых влияний, а также психопатологий на протяжении всей жизни индивида. У нас много исследований с хорошими измерениями средовых факторов, однако, они почти не пересекаются с исследованиями, по широкой генетической вариативности. У нас есть несколько лонгитюдных исследований с высококачественными подсчетами, также у нас есть несколько исследований, на большом количестве людей. К сожа-

лению, между ними практически нет никакой взаимосвязи. Значительные исследования в области психиатрии либо собраны вместе из многообразных более мелких проектов, либо они страдают от высоких показателей выбывания и слабой точности в измерениях. Мы не сможем получить ответы на вопрос о причинах психических расстройств до тех пор, пока эксперты из областей психопатологии развития, изучения окружающей среды и генетики не начнут работать вместе над проведением крупных лонгитюдных исследований. Только сейчас стали появляться некоторые примеры такого сотрудничества, которое, мы надеемся, принесет успех.

ПУТЬ К ОТКРЫТИЯМ

Для существенного улучшения нашего понимания механизма психических заболеваний, необходимо провести комплекс исследований, охватывающих сложную систему полигенно-средового взаимодействия. Технические и методологические знания, которые доступны сегодня, позволяют провести исследования с учетом многообразия средовых и генетических факторов без отказа от учета взаимовлияний. Очень важно, чтобы данные исследования были организованы таким образом, чтобы приблизить достижение важных открытий, и постарались исключить всевозможные ошибки, связанные с ложными утверждениями, игнорированием части информации, неточностями в подсчетах и слабой статистической мощности (Рисунок 3).

Для получения новых знаний (открытий) нужно проведение крупных лонгитюдных исследований без выборки, ограниченных конкретным диагнозом. Это изучение следует начинать еще во время беременности, в детстве или юности для того, чтобы оценить развитие психопатологии и иметь возможность отделить причины и последствия. Необходима регулярная оценка различных как известных факторов воздействия окружающей среды, повышающих риск развития расстройств, так и ключевых факторов среды, которые могут быть благоприятны для одних и вредны для других. Проведение регулярного анализа психопатологии на протяжении всей жизни нужно для того, чтобы определить возраст начала болезни, проследить за ее течением, и зафиксировать появляющиеся коморбидные расстройства. Для достижения большей объективности и во избежание смещения данных (к примеру, предсказуемо высокие, но не содержащие новой информации корреляции в опросниках, заполненных одним и тем же индивидом в одно и то же время) необходимо при измерении показателей окружающей среды и психопатологии пользоваться различными независимыми источниками информации. Вместо направленности на проведение исследований случай-контроль, генетические подсчеты необходимо основывать на данных об окружающей среде и психопатологии, полученные в результате высококачественных данных лонгитюдного анализа.

При использовании широких наборов данных в не зависящих от конкретного диагноза исследованиях, крайне важно анализировать полученные данные таким образом, чтобы иметь возможность определить этиологические механизмы, ведущие к психическому заболеванию. Главной сложностью для специалистов, анализирующих данные станет рассмотрение сложной схемы причинно-следственных связей, сохраняя при этом возможность отслеживания отдельных механизмов. При анализе полученных данных может понадобиться смещение фокуса тестирования с теоретически обоснованных гипотез в сторону, не зависящей от известных теорий пояснительных схем, целью которой является охват комплекса причин в большей части случаев. Очень важным станет определение уникальных комбинаций для генетических и средовых показате-

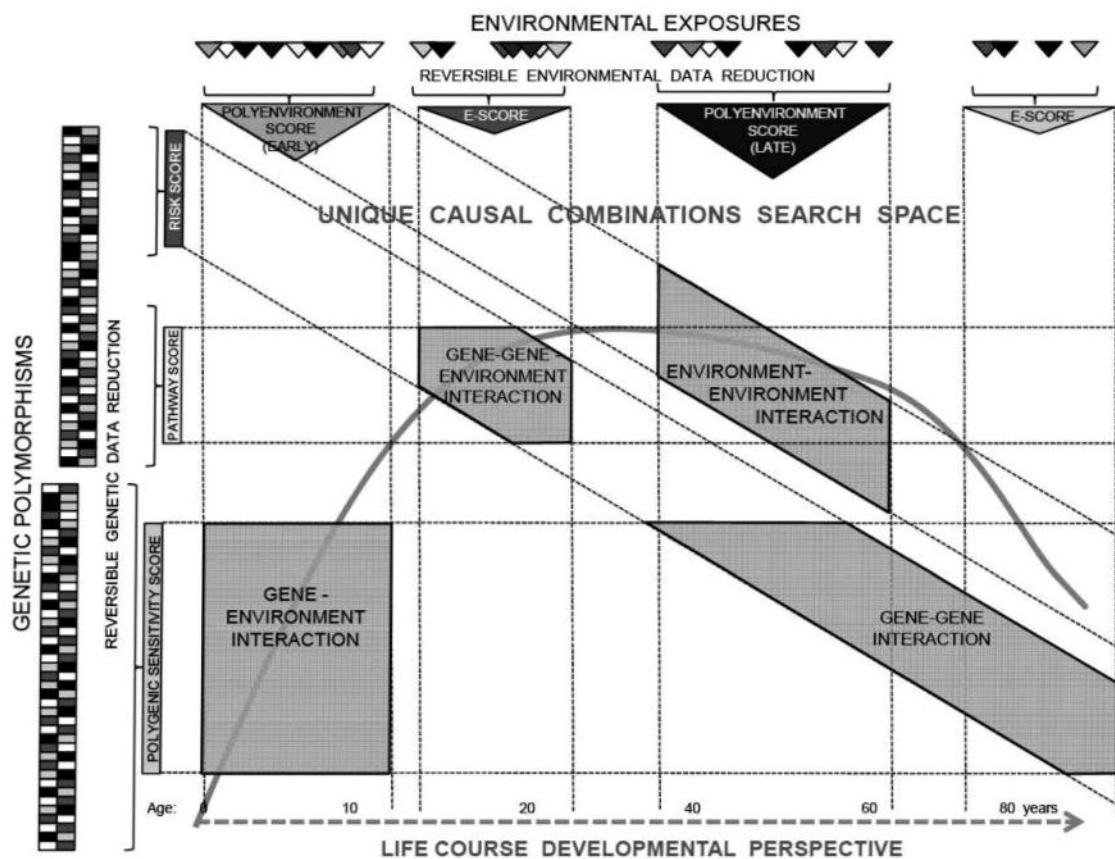


Рисунок 3. Путь к открытию. Учет развития на протяжении всего жизненного периода и открытое пространство для поиска новых уникальных комбинаций взаимодействий генетических и средовых факторов (включая генно-генетические, генно-средовые и внешне-средовые взаимодействия) являются ключевыми элементами, способными увеличить потенциал для достижения успеха в области этиологических исследований. Сокращение объема данных генетического и средового характера – полигенетические показатели чувствительности (предрасположенности), полигенетические показатели риска, показатели генетической направленности, полисредовые показатели (Е-показатели) – все это может стать необходимым шагом в осуществлении открытия в области полигенно-средовых этиологических механизмов, однако, процесс редукции должен быть обратимым, для того, чтобы иметь возможность исследовать действие отдельных молекулярных и поведенческих механизмов.

Примечания переводчика (рисунок 3):

environmental exposures – влияние факторов окружающей среды; polyenvironment score (early) – полисредовые показатели (ранние); polyenvironment score (late) – полисредовые показатели (поздние); E-score – показатели E; unique causal combinations search space – открытое пространство для поиска новых уникальных комбинаций; gene-gene environment interaction – генно-генетическое средовое взаимодействие; environment-environment interaction – внешне-средовое взаимодействие; gene-gene interaction – генно-генетическое взаимодействие; reversible environmental data reduction – обратимое сокращение объема данных средового характера; genetic polymorphisms – генетические полиморфизмы; reversible genetic data reduction – обратимое сокращение генетических данных; risk score – шкала (показатели) риска; pathway score – показатели направления развития; polygenic sensitivity score – шкала чувствительности (предрасположенности); age- возраст; life course developmental perspective – развитие на протяжении всей жизни.

телей, приводящих к психическому расстройству, независимо от того, соотносится ли их биологический механизм с условным понятием статистического взаимодействия. Схема должна работать так, чтобы с ее помощью можно было определить, как комбинации ранних и последующих средовых факторов, так и сочетания средовых и генетических факторов.

Инструменты для проведения такого рода исследований становятся все более доступными. Например, обучение статистике предлагает ряд приемов, с помощью которых можно максимизировать использование ценных пакетов данных для прогнозирования и объяснения возможных исходов, и в то же самое время обеспечить понимание того, как отдельные факторы влияют на эти прогнозы⁶³. Также были разработаны методы, с помощью которых стало возможно находить отличия между различными одиночными причинами и полифакторным происхождением расстройств⁶⁴. В то время как доступные методы потенциально могут применяться для различных способов анализа большого количества данных, сложность модели должна соответствовать имеющимся размерам выборки. Учитывая необходимость рассмотрения крайне большого количества факторов, на начальном этапе процесса обра-

ботки данных потребуется отобрать и сократить их количество. Это можно сделать, используя полигенную шкалу риска подверженности заболеванию или чувствительности к воздействиям окружающей среды⁴⁸, степень генетической направленности⁴⁷ и полисредовые шкалы риска³².

Процесс сокращения объема данных не должен быть чрезмерным, и здесь необходимо сохранить информацию касательно специфики развития: например, отдельно включать данные обследований, проведенных в детстве, юности и взрослом возрасте. Сокращение информации также должно быть понятным, для того, чтобы при получении положительного результата была возможность проследить его путь до молекулярной структуры и факторов, которые привели к причинным механизмам. Определенные совокупности молекулярно-генетических и средовых факторов будут нужны для профилактики и лечения заболеваний⁶⁵.

В конечном счете, роль каждой генетической и средовой составляющей следует должна быть настолько понятна, чтобы ее можно было воспроизвести для наблюдений и нахождения конкретного биологического механизма. Охват сложной и прозрачной схемы, свободной от предубеждений, позволит исследовате-

лям определить конечные каузальные механизмы, которые помогут пояснить, почему у огромного количества людей развиваются психические расстройства. Хотя это может стать более сложной задачей, чем предполагали предыдущие поколения психиатров, знания о причинных механизмах необходимы для полноценного построения классификаций, предупреждения болезней и их лечения.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Работа, опубликованная в этом документе, была закончена благодаря финансовой поддержке Canada Research Chairs Program, the Canadian Institutes for Health Research (номер гранта 124976, 142738 и 148394), Nova Scotia Health Research Foundation и Dalhousie Medical Research Foundation.

Библиография

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
3. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252-7.
4. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
5. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
6. Gershon ES. Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. *Biol Psychiatry* 2000;47:240-4.
7. Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else – the case for homogeneity. *Schizophr Res* 1995;17:135-45.
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
9. Hyde CL, Nagle MW, Tian C et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031-6.
10. Psychiatric Genomics Consortium. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83.
11. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016;48:552-5.
12. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet* 2013;9:e1003348.
13. Wray NR, Lee SH, Mehta D et al. Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:1068-87.
14. CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017;49:27-35.
15. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
16. Lee SH, Ripke S, Neale BM et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
17. Uher R. Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:3-14.
18. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;5:48.
19. Brown GW, Harris TO. Social origins of depression. A study of psychiatric disorder in women. London: Routledge, 1978.
20. Brown GW, Craig TK, Harris TO. Parental maltreatment and proximal risk factors using the Childhood Experience of Care & Abuse (CECA) instrument: a life-course study of adult chronic depression - 5. *J Affect Disord* 2008;110:222-33.
21. Arseneault L, Cannon M, Fisher HL et al. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011;168:65-72.
22. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.
23. Arseneault L. The long-term impact of bullying victimization on mental health. *World Psychiatry* 2017;16:27-8.
24. Rai D, Lewis G, Lundberg M et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:467-76.
25. Vassos E, Agerbo E, Mors O et al. Urban-rural differences in incidence rates of psychiatric disorders in Denmark. *Br J Psychiatry* 2015;208:435-40.
26. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:185-94.
27. Collishaw S, Pickles A, Messer J et al. Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence from a community sample. *Child Abuse Negl* 2007;31:211-29.
28. Cicchetti D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* 2010;9:145-54.
29. Ruten BP, Hammels C, Geschwind N et al. Resilience in mental health: linking psychological and neurobiological perspectives. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:3-20.
30. Starr LR, Hammen C, Conway CC et al. Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Dev Psychopathol* 2014;26:1241-54.
31. Hanscombe KB, Trzaskowski M, Haworth CM et al. Socioeconomic status (SES) and children's intelligence (IQ): in a UK-representative sample SES moderates the environmental, not genetic, effect on IQ. *PLoS One* 2012;7:e30320.
32. Padmanabhan JL, Shah JL, Tandon N et al. The "polyenviromic risk score": aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophr Res* (in press).
33. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics* 2016;137:1-10.
34. Taylor PJ. The unreliability of high human heritability estimates and small shared effects of growing up in the same family. *Biol Theory* 2008;2:387-97.
35. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 2014;75:9-17.
36. Taylor A, Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology. *Dev Psychopathol* 2007;19:1029-37.
37. Hosang GM, Shiles C, Tansey KE et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014;12:7.
38. Karg K, Varmeister M, Shedden K et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:444-54.
39. Brown GW, Ban M, Craig TK et al. Serotonin transporter length polymorphism, childhood maltreatment, and chronic depression: a specific gene-environment interaction. *Depress Anxiety* 2013;30:5-13.
40. Uher R, Caspi A, Houts R et al. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: replications and implications for resolving inconsistent results. *J Affect Disord* 2011;135:56-65.
41. Zammit S, Spurlock G, Williams H et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* 2007;191:402-7.
42. van Winkel R. Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:148-57.
43. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012;72:811-6.

44. Morgan CJ, Freeman TP, Powell J et al. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e738.
45. Borglum AD, Demontis D, Grove J et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry* 2014;19:325-33.
46. Dunn EC, Wiste A, Radmanesh F et al. Genome-wide association study (GWAS) and genome-wide by environment interaction study (GWEIS) of depressive symptoms in African American and Hispanic/Latina women. *Depress Anxiety* 2016;33:265-80.
47. Lee SH, Byrne EM, Hultman CM et al. New data and an old puzzle: the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Int J Epidemiol* 2015;44:1706-21.
48. Keers R, Coleman JR, Lester KJ et al. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders. *Psychother Psychosom* 2016;85:146-58.
49. Green EK, Grozeva D, Jones I et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:1016-22.
50. Li J, Zhao L, You Y et al. Schizophrenia related variants in CACNA1C also confer risk of autism. *PLoS One* 2015;10:e0133247.
51. Pasparakis E, Koiliari E, Zouraraki C et al. The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males. *Eur Psychiatry* 2015;30:492-8.
52. Uher R, Rutter M. Basing psychiatric classification on scientific foundation: problems and prospects. *Int Rev Psychiatry* 2012; 24: 591-605.
53. Stringaris A, Goodman R. Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:404-12.
54. Jaddoe VW, van Duijn CM, Franco OH et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 739-56.
55. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:694-700.
56. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-7.
57. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB et al. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2012;169:476-83.
58. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
59. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2012;169:141-51.
60. Maj M. Cycloid psychotic disorder: validation of the concept by means of a follow-up and a family study. *Psychopathology* 1990;23:196-204.
61. Pfulmann B, Jabs B, Althaus G et al. Cycloid psychoses are not part of a bipolar affective spectrum: results of a controlled family study. *J Affect Disord* 2004;83:11-9.
62. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;2:349-52.
63. Iniesta R, Stahl D, McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol Med* 2016;46:2455-65.
64. Han B, Pouget JG, Slowikowski K et al. A method to decipher pleiotropy by detecting underlying heterogeneity driven by hidden subgroups applied to autoimmune and neuropsychiatric diseases. *Nat Genet* 2016;48:803-10.
65. Uher R. The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? *Mol Psychiatry* 2008;13:1070-8.

DOI:10.1002/wps.20436