

относящийся к шизофрении дефицит социальных когнитивных процессов, экстероцептивный и проприоцептивный соматосенсорный дефицит, психомоторные отклонения, полиморфизм кандидатных генов (например, *ZNF804A*, *Val158Met-COMT*, *neuregulin-1*). То, что люди с шизотипией демонстрируют такой широкий набор дефицитов, похожих по сути на те, что наблюдаются при шизофрении, но менее серьезных, говорит о наличии связи или общего конструкта для фенотипически разделенных состояний (т. е. шизотипии и шизофрении).

Продолжаются рассуждения на тему структуры шизотипии и четкого представления природы вариаций в этом скрытом конструкте. Значительные статистические данные, с учетом вариативности скрытых структур, указывают на существование возможной неоднородности или серьезных пороговых эффектов в шизотипии. Работа в этой области продолжается. Эти доказательства заставляют сделать оговорку о том, что проведение непрерывных измерений для оценки фенотипической манифестации шизотипии не означает *ipso facto*, что глубинный (или скрытый) конструкт шизотипии может быть подвергнут количественному измерению или оценен по единому образцу.

Ход заболевания и его клинический исход у тех, кто имеет признаки шизотипии, активно исследуются. Вполне возможно, что многие люди с шизотипией проживут всю жизнь, избежав психотических заболеваний и других диагностически значимых шизотипических манифестаций. Предположение о том, что у людей с риском шизофрении болезнь может никогда не манифестировать, основано на примере пар монозиготных близнецов, в которых один близнец заболевает шизофренией, а у другого психоз не начинается (и даже не диагностируется клиническое шизотипическое состояние, такое как шизотипическое или параноидное расстройство личности).

Известно, что у людей, набирающих много баллов в опросниках по шизотипии, повышен риск шизофрении, связанных с шизофренией психозов и других подобных состояний. У таких людей ухудшено психосоциальное функционирование, они реже вступают в брак, чаще принимают психотропные лекарства, чаще пользуются помощью психиатров². Вполне возможно, что у людей с «продромальной» шизофренией, которые не заболевают шизофренией (таких насчитывается 60–70%), в действительности есть шизотипия, и они, не становясь психотиками, будут приобретать эксцентричные и странные манеры поведения.

С помощью модели шизотипии удалось откорректировать границы фенотипа шизофрении в DSM-5 (например, шизотипическая патология теперь располагается вместе с шизофренией). Более того, прояснение природы шизоти-

пии может облегчить решение актуального вопроса о том, почему исследования «продромальной» шизофрении показывают очень низкий уровень перехода в шизофрению⁹.

И наконец, я считаю, что изучение шизотипии может быть полезным для понимания конфигурации (не просто аддитивного взаимодействия) генов, имеющих отношение к шизофрении², проблемы, которая только начинает привлекать внимание. Очевидно, что включение индикаторов шизотипии в геномные исследования шизофрении повысит их статистическую ценность.

Не нужно доказывать то, какие преимущества имеет чистота изучаемого явления (шизотип), свободного от влияния лекарств, институционализации и снижения нейрокогнитивных функций. Однако понимание (и непонимание) модели шизотипии, а также альтернативные подходы к этому конструкту требуют особенной внимательности, чтобы добиться тех результатов, которые могут быть достигнуты.

Mark F. Lenzenweger

Department of Psychology, State University of New York at Binghamton, and Department of Psychiatry, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

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

(World Psychiatry 2018;17(1):25-26)

Библиография

1. Meehl PE. J Pers Disord 1990;4:1-99.
2. Lenzenweger MF. Schizotypy and schizophrenia: the view from experimental psychopathology. New York: Guilford Press, 2010
3. Lenzenweger MF. In: Lenzenweger MF, Dworkin RH (eds). Origins and development of schizophrenia: advances in experimental psychopathology. Washington: American Psychological Association, 1998:93-121.
4. Lenzenweger MF. Curr Dir Psychol Sci 2006;15:162-6.
5. Lenzenweger MF. Schizophr Bull 2015;41(Suppl. 2):S483-91.
6. Lenzenweger MF. In: Blaney PH, Millon T, Krueger R (eds). Oxford textbook of psychopathology, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2015:729-67.
7. Meehl PE. Manual for use with Checklist of Schizotypic Signs. Minneapolis: University of Minnesota, 1964.
8. Kwapił TR, Barrantes-Vidal N. In: Widiger TA (ed). The Oxford handbook of personality disorders. Oxford: Oxford University Press, 2012:437-77.
9. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. Arch Gen Psychiatry 2013;70:107-20.

DOI:10.1002/wps.20479

Значение полигенного анализа в психиатрии

В последнее десятилетие в генетических исследованиях в психиатрии (и других отраслях) исследования, выполненные методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), нацелены на поиск коррелирующих геномных вариантов с особенностями поведения или болезнью. Эти исследования показали, что полигенность является правилом, т. е. психические расстройства развиваются под влиянием многих (вероятно, тысяч) генетических вариаций, каждая из которых вносит небольшой вклад¹.

Лучшей иллюстрацией служит флагманский GWAS мета-анализ шизофрении, ставшей первым заболеванием, для которого удалось собрать выборку необходимого размера. После анализа 37 тыс. случаев и 113 тыс. контрольных

случаев были идентифицированы 108 локусов, ассоциированных с заболеванием². Правда, все значимые вариации объяснили предрасположенность к шизофрении только на 3,4%, и это значит, что за предрасположенность к шизофрении отвечают огромное множество генетических вариаций. Такая высокая степень полигенности означает, что у каждого есть вариации риска, но у заболевших, вероятно, больше факторов риска, среди которых, возможно, есть уникальные, что вполне согласуется с диапазоном клинических проявлений.

По-прежнему полезность анализа GWAS ставится под сомнение из-за низкой эффективности. В настоящей статье мы продемонстрируем ценность идентификации генетиче-

ских вариаций при психических расстройствах и проиллюстрируем, каким образом анализ данных GWAS усовершенствовал наши знания, помимо того, что позволил идентифицировать надежно ассоциированные генетические вариации.

Одна из главных проблем в психиатрии в том, что за последние десятилетия почти не появилось новых лекарств³. Следует подчеркнуть, что относительно невысокая эффективность GWAS, выявление значительных ассоциаций генетических вариаций может указать цели для разработки принципиально новых лекарств, как это происходит с другими болезнями³. Выявление 108 ассоциированных локусов, при отсутствии понимания функциональных последствий подавляющего большинства из них, побуждает продолжить анализ.

Ведется активная работа над созданием с помощью биоинформационного анализа функциональной аннотации генетических вариаций, ассоциированных с психическими расстройствами⁴. В этот процесс входит анализ с целью выяснить, какие генетические вариации, связанные с особенностями организма, ассоциированы с индивидуальными вариациями на уровне экспрессии генов, и генетический анализ того, какие биологические пути улучшаются генами, несущими ассоциированные вариации³. Считается, что в этиопатогенез психических заболеваний вовлечены нейронные, иммунные и гистоновые пути⁵, и их анализ станет более информативным, благодаря новым технологиям, таким как исследования экспрессии гена единственной клетки.

Данные GWAS также могут быть использованы для совершенствования понимания механизмов, лежащих в основе частной коморбидности психических заболеваний с другими психическими заболеваниями и сочетания с определенными особенностями поведения. Полигенный анализ обращается к этому вопросу, исследуя совместное влияние генетических вариаций^{1,4}. Традиционно было сложно продемонстрировать генетические отношения между заболеваниями, в особенности между редкими заболеваниями, потому что для демонстрации повышенного риска второго заболевания у родственников людей с первым заболеванием требовались данные о психиатрических диагнозах больших выборок близнецов или семей. Тем не менее измерение вариаций ДНК позволило напрямую измерить передачу генов в независимо собранных контрольных выборках.

Никто не ставит под сомнение то, что у психических расстройств есть общие генетические риски не только с другими психическими расстройствами, но и с соматическими заболеваниями и такими особенностями, как успешность в учебе⁶. Если идентифицировать генетические корреляции между расстройствами и особенностями поведения, то основным станет вопрос – связаны ли эти ассоциации с наличием общих биологических путей (плейотропия) или связь между ними каузальная. С помощью двухшаговой менделианской рандомизации было показано, что употребление каннабиса в определенной степени повышает риск развития шизофрении, но и шизофрения сама повышает риск начала употребления каннабиса⁷. Более глубокое понимание направления влияния и причинности направит развитие программ профилактики.

Такое понимание важно также для исследований, направленных на разработку лечения детей из группы риска – с большой вероятностью развития болезни в будущем. Оценка полигенного риска состоит в измерении кумулятивного генетического риска индивидуума. При изучении шизофрении с помощью измерения полигенного риска прогнозируются различные особенности психики в детстве и пубертатном периоде на основе выявленных генетических вариаций, играющих роль в переходе от интернализированных или

экстернализованных симптомов в детстве и подростковом возрасте к шизофрении в старшем возрасте⁸.

Указанные оценки полигенного риска не могут быть использованы для диагностического прогноза психической болезни, так как риск психических расстройств только частично связан с генетическими факторами и на данный момент идентифицирована небольшая доля генетического риска. Но все же прогнозирование вне выборки объясняет почти 7% предрасположенности к шизофрении², так что люди с высоким полигенным риском обладают приблизительно таким же риском, что и люди с большим родственником первой степени родства.

Конечно, эта информация клинически неинформативна для популяции в целом, однако значимость ее возрастает в контексте наблюдения продромальной стадии заболеваний. Недавно был разработан индивидуализированный калькулятор риска, который с надлежащей точностью может предсказывать переход в психоз⁹. К числу предикторов были отнесены уже существующие симптомы и низкие результаты когнитивных тестов. Возможно, прогнозирование риска может быть улучшено, после того как в модель будут добавлены другие переменные, включая, помимо прочего, оценку генетического риска¹⁰. Основываясь на собранных данных, можно будет разделить индивидуумов на группы с высоким и низким риском перехода к более тяжелым психическим болезням¹⁰, и в каждой группе могут быть опробованы дифференциальные терапевтические стратегии.

В целом прогресс генетических исследований существенно улучшил понимание этиологии психических расстройств. Генетические находки при изучении шизофрении были сделаны на основе выборок большого размера, и современные данные говорят о том, что с еще более крупными выборками похожие результаты могут быть достигнуты в отношении других расстройств. Технологии генотипирования больше не являются ограничивающим фактором (500 000 вариаций ДНК могут быть измерены за менее чем \$100 на человека). Ограничивающими факторами по-прежнему являются доступность крупных выборок с согласованно оцененными клиническими симптомами и внешние факторы риска. Нужны международные коллаборации, такие как Консорциум психиатрической геномики (PGC) (www.med.unc.edu/pgc) и Консорциум генетической эпидемиологии (EAGLE) (www.wikigenes.org/e/art/e/348.html), и долгосрочное планирование для рентабельной работы над созданием наборов данных, необходимых при точном и стратифицированном лечении в психиатрии.

Новые генетические открытия последних пяти лет прокладывают ранее неизвестные пути для исследований. Если в итоге они приведут к новым видам лечения, как в других областях медицины, эти виды лечения будут специализированы для отдельных групп пациентов.

Christel M. Middeldorp¹⁻³, Naomi R. Wray^{4,5}

¹Child Health Research Centre, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia;

²Child and Youth Mental Health Service, Children's Health Queensland Hospital and Health Services, Brisbane, QLD, Australia;

³Biological Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

⁴Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia;

⁵Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

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

(World Psychiatry 2018;17(1):26-27)

Библиография

1. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
2. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. *Nature* 2014;511:421-7.
3. Breen G, Li Q, Roth BL et al. *Nat Neurosci* 2016;19:1392-6.
4. Maier RM, Visscher PM, Robinson MR et al. *Psychol Med* (in press).
5. Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
6. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ et al. *Nat Genet* 2016;48:709-17.
7. Gage SH, Jones HJ, Burgess S et al. *Psychol Med* 2017;47:971-80.
8. Nivard MG, Gage SH, Hottenga JJ et al. *Schizophr Bull* 2017;43:1197-207.
9. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8
10. Chatterjee N, Shi J, Garcia-Closas M. *Nat Rev Genet* 2016;17:392-406.

DOI:10.1002/wps.20480

Перспективы и проблемы перепрофилирования психотерапии

Термин «перепрофилирование» в буквальном смысле означает изменение задачи или характера использования лекарства. Некоторые исследователи предлагают подвиды перепрофилирования, включающие в себя «переформулирование», т. е. разработку другой лекарственной формы препарата, и «перепозиционирование», т. е. идентификацию новых способов использования уже известного лекарства¹. Можно сказать, что только перепозиционирование близко связано с термином «перепрофилирование». Поэтому в данной статье акцент будет сделан только на новом позиционировании как форме перепрофилирования.

Перепрофилирование лекарств рассматривается как способ раскрытия новых возможностей «старых молекул» и поиск нового терапевтического применения, в особенности в психиатрии, как области с высоким риском неудач. Считается, что это рентабельная стратегия со сниженным риском²: уже доказанные ранее безопасность и хорошая переносимость вещества уменьшает риск осложнений при дальнейших разработках.

Важность перепрофилирования недавно была признана Европейской комиссией, которая сформировала Экспертную группу по безопасности и своевременному доступу к лекарствам (STAMP). STAMP нацелена на то, чтобы оценить важность всестороннего изучения различных возможностей одной молекулы при более высоких темпах проведения исследований, сниженных издержках и рисках для фармацевтических компаний³.

Представлен обзор современного состояния и масштаба перепрофилирования препаратов, применяемых для лечения заболеваний ЦНС⁴. Авторы обзора рассмотрели широкий набор лекарственных веществ с первоначальными и целевыми показаниями и определили тип стратегии перепрофилирования (перепозиционирования, переформулирования или того и другого). В их исследовании было выявлено 118 средств, которые были перепрофилированы 203 раза, из них 80 средств были перепрофилированы один раз, 16 средств – два раза и 22 средства – три раза или больше⁴.

Среди средств, которые были перепрофилированы несколько раз, более двух третей (68%) относятся к сфере ЦНС, половина новых показаний (102 случая) получили одобрение³. В большинстве случаев было проведено перепозиционирование (171 случай), только в 16 случаях было проведено переформулирование и в 16 случаях – одновременно перепозиционирование и переформулирование⁴. В числе новых терапевтических назначений чаще всего встречалась болезнь Альцгеймера (22 случая), после нее идут зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, опиоиды, табак), биполярное расстройство, депрессия, ней-

ропатия/невралгия, рассеянный склероз и шизофрения с 10 или более случаями для каждой болезни⁴.

Образцовым примером перепрофилирования лекарства в психиатрии является вальпровая кислота/вальпроат⁵. Антikonвульсантные свойства 2-пропил-пентановой кислоты (вальпроевой кислоты) были открыты в 1967 г., и это лекарство вскоре нашло широкое применение для лечения эпилепсии, в основном в виде вальпроата натрия. Позднее у вальпроевой кислоты и вальпроата натрия было обнаружено антимианиакальное и профилактическое действие при биполярном расстройстве, после чего Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило в 1995 г. использование дивалпрокса (эквивалентная комбинация вальпроевой кислоты и вальпроата натрия) для этих новых показаний⁵.

Существует три основных подхода к перепрофилированию/перепозиционированию лекарств.

Первый подход – это открытие, сделанное в процессе лечения, когда врач наблюдает/открывает при определенном состоянии больного положительное действие вещества, одобренного для использования при другом состоянии. Классический пример – это бупропион для прекращения курения. Бупропион был изначально одобрен FDA в 1980-х годах для лечения депрессии. L. Ferry, в то время возглавлявшая отделение превентивной медицины в Больнице ветеранов Лома-Линды, с коллегами опробовала это лекарство на маленькой группе курильщиков и получила впечатляющий результат – почти половина курильщиков смогла прекратить курение на срок не меньше года. Это привело к серии положительных плацебо-контролируемых исследований и к одобрению в 1997 г. использования бупропиона для прекращения курения⁶.

Второй подход предполагает использование знаний о потенциальных преимуществах конкретных фармакологических воздействий при определенных состояниях и выявление веществ, изначально разработанных для лечения других состояний, но оказывающих похожее фармакологическое воздействие. Ярким примером является атомоксетин. Это вещество, ингибитор обратного захвата норэпинефрина, было разработано для лечения депрессии и затем отвергнуто, несмотря на хорошую переносимость. T. Spencer, J. Biederman с коллегами из Массачусетской больницы общего профиля – группа ученых, показавшая эффективность дезипрамина, трициклического антидепрессанта со свойствами ингибитора обратного захвата норэпинефрина, при синдроме дефицита внимания⁷ – обратились к производителю атомоксетина для того, чтобы протестировать его для лечения этого состояния, и тестирование показало его эффективность⁸. Затем атомоксетин

был одобрен FDA в декабре 2002 г. для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Третий подход к перепрофилированию препаратов связан с преимуществами, которые дает понимание нейробиологии и генетики психических расстройств. Идентификация конкретных нейрональных путей, ассоциированных с определенными генетическими полиморфизмами, может способствовать применению одобренных веществ, направленных на эти молекулярные цели. Как другой вариант, идентификация подтипов, ассоциированных с конкретными биомаркерами, может способствовать использованию веществ, направленных на конкретную нейробиологическую цель. Пример такого подхода – разработка противовоспалительных веществ для лечения подтипа большого депрессивного расстройства, ассоциированного с хроническим воспалением. Иллюстрацией этому служит недавняя публикация об антидепрессивных свойствах иксекизумаба, одобренного в 2016 г. FDA для лечения псориаза умеренной или тяжелой формы у взрослых пациентов – кандидатов на систематическую терапию или фототерапию⁹.

Одним из вопросов, связанных с перепрофилированием старых молекул, может быть относительно короткий срок патентной защиты, после того как лекарство получает одобрение для новых показаний. Некоторые фармацевтические компании добавляют в структуру лекарства дейтерий вместо водорода. Дейтерированные формы старых веществ могут иметь более длительный срок патентной защиты. Первый пример использования такого подхода – это одобрение в августе 2017 г. деутетрабеназина для лечения тардивной дискинезии у взрослых, девять лет спустя после того как FDA одобрило тетрабеназин для лечения хореи, вызванной болезнью Гентингтона.

В свете новых и постоянно увеличивающихся достижений в области понимания нейронауки психических расстройств перепрофилирование лекарств, видимо, открывает

еще большие перспективы в будущем. Если безопасность и переносимость вещества уже установлены, риски при дальнейшей разработке уменьшаются, поэтому можно использовать более рентабельный дизайн исследований¹⁰, с выборками меньшего размера и меньшими затратами при клинической разработке.

Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)

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

(World Psychiatry 2018;17(1):28-29)

Библиография

1. Murteira S, Ghezaiel Z, Karray S et al. J Mark Access Health Policy 2013;1:21131.
2. Hemphill CS, Sampat BN. J Health Econ 2012;31:327-39.
3. Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients. Repurposing of established medicines/active substances. <http://ec.europa.eu/health/files/committee/stamp>
4. Caban A, Pisarczyk K, Kopacz K et al. J Mark Access Health Policy 2017;5:1299833.
5. Lemperiere T. Encephale 2001;27:365-72.
6. Ferry L, Johnston JA. Int J Clin Pract 2003;57:224-30.
7. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989;28:777-84.
8. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J et al. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001;11:251-65.
9. Griffiths CEM, Fava M, Miller AH et al. Psychother Psychosom 2017;86:260-7.
10. Baer L, Ivanova A. Clin Investig 2013;3:832-3.

DOI:10.1002/wps.20481