

недавно было обнаружено, что основные моноаминергические нейромедиаторы, такие как серотонин, могут присоединяться к гистонам и облегчать экспрессию генов в нейронах<sup>9</sup>.

Экспериментальные подходы также стали более сложными и информативными. Несколько лабораторных инноваций представляют особый интерес для психиатрической эпигеномики. Во-первых, одноклеточные подходы меняют значение эпигенетической стохастичности и непосредственно затрагивают вопросы различий типов клеток в головном мозге. Во-вторых, легко доступные соматические клетки, такие как фибробласты, могут быть перепрограммированы в нейроны, частично отражая характеристики мозговой ткани. В-третьих, технология CRISPR-Cas9 может быть использована не только для редактирования геномов, но и эпигеномов, что представляет значительный интерес для моделирования компонентов болезни в культуре тканей и на животных. В-четвертых, прогресс в вычислительных методиках позволил интегрировать эпигеномные данные с геномикой, транскриптомикой и метаболомикой. Комплексные междисциплинарные подходы позволяют выявлять узловые элементы и клеточные пути, вовлеченные в заболевание. Учитывая стремительное развитие молекулярной биологии и технологий визуализации мозга, идеальный эксперимент – проспективное эпигеномное исследование на живом мозге предрасположенных к психозу индивидов – в ближайшем будущем может перестать быть научной фантастикой.

Несмотря на существующие проблемы, эпигенетика и эпигеномика остаются важной частью психиатрических исследований. До сих пор нет лучших способов понять многочисленные динамические особенности сложных заболеваний, которые по определению не могут быть объяснены стабильной последовательностью ДНК. Раскрытие механизмов появления различий фенотипа у монозиготных близнецов или отсроченного возраста развития психоза имело бы большое значение для персонализированной психиатрии. Успех и прогресс психиатрической эпигенетики зависит от постоянно совершенствующихся экспери-

ментальных и вычислительных инструментов и, что еще более важно, от усердия и изобретательности ученых, работающих над этой очень интересной, но и крайне сложной областью биологии человека.

**Arturas Petronis<sup>1,2</sup>, Viviane Labrie<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada;

<sup>2</sup>Institute of Biotechnology, Life Sciences Center, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

<sup>3</sup>Center for Neurodegenerative Science, Van Andel Research Institute, Grand Rapids, MI, USA;

<sup>4</sup>Division of Psychiatry and Behavioral Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, MI, USA

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Petronis A, Labrie V. The crossroads of psychiatric epigenomics. *World Psychiatry*. 2019;18(3):353–354

При поддержке грантов: A. Petronis – National Institutes of Health, Canadian Institutes for Health Research, Brain Canada и Krembil Foundation; V. Labrie – US Department of Defense (W81XWH-18-1-0512) и Gibby & Friends vs. Parky Award.

#### Библиография

1. Labrie V, Pai S, Petronis A. *Trends Genet* 2012;28:42735.
2. Eden S, Cedar H. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:2559.
3. Jirtle RL, Skinner MK. *Nat Rev Genet* 2007;8:25362.
4. Wong AH, Gottesman II, Petronis A. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No 1:R118.
5. Horvath S, Raj K. *Nat Rev Genet* 2018;19:37184.
6. Birney E, Smith GD, Grealley JM. *PLoS Genet* 2016;12:e1006105.
7. Montano C, Taub MA, Jaffe A et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:50614.
8. Wang D, Liu S, Warrell J et al. *Science* 2018;362:eaat8464.
9. Farrelly LA, Thomson RE, Zhao S et al. *Nature* 2019;567:5359.

DOI:10.1002/wps.20675

## Что является терапевтической резистентностью в психиатрии? Концепция «трудно поддающихся терапии» психических расстройств

С 2000 года наблюдается экспоненциальный рост числа публикаций, посвященных терапевтически резистентным психическим расстройствам. Не совсем ясно, обусловлено ли это в большей степени клинической потребностью, регуляторными органами, занимающимися выделением более однородных групп пациентов, или финансовыми ограничениями, определяющими стоимость терапии первой линии.

Более фундаментальный вопрос заключается в том, имеет ли смысл категориальное определение терапевтической резистентности<sup>1,2</sup>. Есть ли у нас доказательства, чтобы выделить данную категорию, и если да, то какова возможная польза от этого для клинической практики? Если это ведет к формированию порога, по достижении которого могут быть использованы более эффективные варианты лечения, почему они же не могут быть выбраны на более ранних этапах терапии? В любом случае, данная концепция подчеркивает, что доступные варианты лечения на текущий момент являются неоптимальными.

Конкретные данные о психопатологической или нейробиологической природе терапевтически резистентных пси-

хических расстройств, а следовательно, и о категориальном определении терапевтической резистентности, ограничены и, вне контекста клинических исследований, мало применимы<sup>3</sup>. При депрессии, тревожных расстройствах и шизофрении стандартным категориальным определением является “неадекватный ответ на по меньшей мере два адекватных (в достаточной дозе и длительностью не менее шести недель) курса лечения различными препаратами”. При расстройствах пищевого поведения, где психофармакология не является основным методом лечения, четкое определение терапевтической резистентности отсутствует. В связи с этим упор в определении сделан на тяжесть ассоциированной психопатологической симптоматики. При расстройствах личности часто упоминается терапевтическая резистентность, но в значении нежелания начинать или продолжать психотерапию.

Определение неадекватного ответа на терапию варьирует от расстройства к расстройству и иногда рассматривается по-разному у пациента на первом этапе лечения в сравнении с пациентом, резистентным к терапии. Ответ может считаться неадекватным на основании абсолютного

порога тяжести симптома или процентного изменения от исходного уровня тяжести симптома<sup>4</sup>. При депрессивном расстройстве и генерализованном тревожном расстройстве ответ обычно определяется как 50% уменьшение тяжести симптомов (хотя имелись и варианты 25% уменьшения выраженности симптоматики в исследованиях по лечению резистентной депрессии). При обсессивно-компульсивном расстройстве адекватный ответ обычно определяется уменьшением выраженности симптомов на 35%, а при шизофрении – уменьшением на 30% (или уменьшением на 20% при лечении резистентной шизофрении).

«Ответ», определяемый как процентное улучшение общего балла рейтинговой шкалы, может перекрывать клиническую реальность. Так ответ может наблюдаться у депрессивного пациента при выраженных остаточных когнитивных симптомах или тяжелой остаточной ангедонии, или у пациента с тревожным расстройством при выраженном поведении избегания, или у пациента с шизофренией, несмотря на выраженность негативной или когнитивной симптоматики. Функционирование или дистресс часто не принимаются во внимание при определении (не)адекватного ответа, в то время как у некоторых пациентов с шизофренией обучение существованию с резистентными к лечению галлюцинациями может значительно уменьшить дистресс и, следовательно, улучшить качество жизни<sup>5</sup>.

Причина, по которой большинство определений терапевтической резистентности указывают на два предыдущих неудачных курса терапии, также неясна. В исследовании Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) установили, что с каждым этапом терапии наблюдается постепенное увеличение частоты ответов, но также отмечено постепенное выбывание пациентов из исследования и более высокая частота рецидивов<sup>6</sup>.

Кроме того, в определении лечения резистентной шизофрении рассматривается только фармакотерапия, в то время как в определении лечения резистентных тревожных расстройств учитываются как фармакотерапия, так и психотерапия. Примечательно, что в лечении резистентной депрессии психотерапия или нейромодуляция (кроме электростимуляторной терапии) чаще всего не рассматриваются.

Тот факт, что результаты исследований резистентных к лечению пациентов разнятся в зависимости от того, были ли оба курса лечения с неадекватным ответом ретроспективными или один был ретроспективным, а другой – проспективным, дополнительно подтверждает трудность формирования однородной выборки пациентов.

Рекомендация о продолжительности каждого из двух курсов лечения “по крайней мере шесть недель” понятна как с точки зрения дизайна исследования, так и с клинической точки зрения, поскольку лишь немногие не ответившие на терапию в течение первых шести недель ответят позже. Однако данная концепция опять же далека от повседневной практики. Базы данных медицинского страхования показывают, что третий этап лечения в среднем начинается после 43 недель, что важно учитывать, поскольку продолжительность эпизода болезни предсказывает исход<sup>7</sup>.

Таким образом, становится ясным, что варианты классификации в настоящее время удаляются от двух категорий (нерезистентность или резистентность) в направлении стадийных подходов или “уровней резистентности”. Они основаны на количестве курсов лечения (различные курсы терапии имеют различную значимость), продолжительности эпизода и выраженности симптоматики.

С более фундаментальной позиции было высказано предположение, что выражение “терапевтическая резистентность” “лишено эмпатии”<sup>8</sup>. Действительно, подобное выражение точно обвиняет расстройство или даже самого пациента. Так в статье неспециализированной прессы упоминалось, что новый антидепрессант “может вызвать быстрый антидепрессивный эффект у многих людей с “упорной” депрессией”<sup>9</sup>.

Наконец, концепция «терапевтической резистентности» вытекает из модели острого заболевания, при котором ремиссия или излечение являются основной целью. К сожалению, не все пациенты с психическими расстройствами могут достичь полного отсутствия симптоматики. Вот почему более предпочтительно использование более общего выражения “трудно поддающиеся лечению психические расстройства”.

Это выражение может лучше сочетаться с рецидивирующим или хроническим характером некоторых психических расстройств. Достижение осмысленной жизни, несмотря на ограничения, может быть или стать конечной целью лечения. Это также перекликается с движением «реабилитации», которое в качестве цели ставит восстановление личного контроля и формирование лично значимой жизни, с остаточными симптомами или без таковых.

## Koen Demyttenaere

University Psychiatric Centre, University of Leuven, Leuven, Belgium

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Demyttenaere K. What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. *World Psychiatry*. 2019;18(3):354–355

## Библиография

1. Malhi GS, Byrow Y. *Evid Based Ment Health* 2016;19:13.
2. McAllisterWilliams RH, Christmas DMB, Clear AJ et al. *Br J Psychiatry* 2018;212:2748.
3. Jakovljevic M. *Psychiatr Danub* 2015;27:291301.
4. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:21629.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:190517.
6. Kubitz N, Mehra M, Potluri RC et al. *PLoS One* 2013;8:e76882.
7. Bhui K. *Br J Psychiatry* 2017;210:4434.
8. Demyttenaere K, Van Duppen Z. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:8592.
9. Oaklander M. New hope for depression. *Time*, July 27, 2017.

DOI:10.1002/wps.20677