

На основе изменений в поведении человека опытный психиатр может обнаружить мозговые расстройства. Но метод диагностики, основанный на применении стандартного опросника, несовершенен.

диагностика

ЗАБОЛЕВАНИЙ

Стивен Хайман

Психические заболевания часто трудно распознать, но их диагностике помогут генетическое тестирование и нейровизуализация головного мозга.

Диагностика – краеугольный камень медицины. Прежде чем начинать лечение, необходимо определить природу патологии. Обычно основанием для постановки диагноза служат результаты объективных обследований – рентгенографии, биопсии и т.д. Другое дело – психические расстройства. Здесь врачу приходится полагаться только на субъективные данные: сведения, которые сообщает ему сам пациент и его близкие, и собственные наблюдения за больным. Мозг человека устроен невероятно сложно, и современная медицина не располагает объективными методами тестирования нарушений в его структуре или функционировании, которые связаны с такими психическими заболеваниями, как шизофрения, аутизм, маниакально-депрессивный психоз или большая депрессия.

Субъективность оценок порождает проблему достоверности диагноза: кто поручится, что два врача, наблю-

дая за одним пациентом, придут к одинаковому заключению? Чтобы облегчить классификацию психических заболеваний, Американская психиатрическая ассоциация предприняла попытку сформулировать диагностические критерии. В 1952 г. вышло первое издание Руководства по диагностике и статистике психических болезней (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM*), в 1980 г. – третье (*DSM-III*). В отличие от первых изданий, в *DSM-III* и его более поздних версиях (последняя из них – *DSM-IV-TR*) указываются симптомы и продолжительность их проявления, позволяющие поставить диагноз. Однако почти все указанные в руководствах критерии основываются на субъективных анамнестических данных и не всегда позволяют выявить патологию и диагностировать болезнь. Кроме того, некоторые психические заболевания (такие как шизофрения и депрессия) носят ком-

плексный характер, и они могут иметь сходные симптомы, требующие различного лечения.

Успехи, достигнутые в последние годы в молекулярной генетике, нейровизуализации головного мозга и нейробиологии, позволяют надеяться, что ученым удастся найти новые подходы к диагностике заболеваний мозга. Сопоставляя особенности первичной



Некоторые психические заболевания представляют собой целый комплекс расстройств, которые имеют сходные симптомы, но требуют разного лечения.

структуры ДНК с частотой различных психических расстройств, можно будет выявлять минимальные изменения в геноме пациента, которые обуславливают его склонность к шизофрении, аутизму и т.д. А быстрое развитие нейровизуализации – неинвазивных методов исследования мозга – поможет идентифицировать структурные или функциональные аномалии, характерные для различных умственных расстройств, и позволит своевременно выявить патологию и назначить лечение на ранних стадиях, пока процесс не зашел слишком далеко.

Из истории

Первые попытки классифицировать психические расстройства предпринял в XIX в. немецкий психиатр Эмиль Крепелин (Emil Krepelin). Он разграничил два наиболее серьезных заболевания: шизофрению (*demencia praecox*, раннее слабоумие) и маниакально-депрессивный психоз (его часто называют биполярным расстройством). В основе такого разделения лежали наблюдения за ходом патологического процесса в течение всей жизни пациентов. Шизофрению Крепелин определил как патологию с психотической симптоматикой

(бредом, галлюцинациями) и хроническим течением; вначале симптомы едва заметны, но со временем становятся более отчетливыми. Для маниакально-депрессивного психоза (МДП) характерно периодическое течение – фазы, во время которых проявляются симптомы, сменяются периодами, когда пациент чувствует себя нормально.

Однако в начале XX столетия работы по систематизации психических заболеваний, основанные на клинических наблюдениях, приостановились под влиянием идей австрийского психоаналитика Зигмунда Фрейда и его последователей. Согласно их теории, истерические симптомы возникают как реакция организма на психические травмы, перенесенные в период развития личности. При этом симптомы каждого заболевания четко указывают на тот момент, когда произошла травма. Теория психоанализа в том виде, в каком она существовала в тот период, не допускала и мысли, что разные психические заболевания могут иметь совершенно разные корни, признавалось лишь, что нарушения психической активности – это следствие неполадок в функционировании мозга.

С появлением психотропных препаратов в 1950-е гг. диагностика психических заболеваний вернулась на ключевые позиции в психиатрии. Оказалось, что химическое соединение под названием хлорпромазин (аминазин) смягчает симптомы, характерные для шизофрении, а соли лития благотворно влияют на больных МДП. К 1960 г. в клинике появились первые антидепрессанты и анксиолитики (противотревожные средства). Скоро выяснилось, что их действие строго избирательно. Антидепрессанты не снимали психотических симптомов, характерных для шизофрении, и провоцировали маниакальное возбуждение у больных МДП, а препараты лития оказывали на таких пациентов благотворное действие, но при шизофрении были неэффективны.

После того как в 1980-х гг. было опубликовано руководство *DSM-III* и вышли в свет последующие его версии, врачи стали проводить стандартные психиатрические обследования и на основе их результатов ставить диагноз. Используемая при этом табличная форма опросника небезупречна, однако она во многом помогает как клиницистам, так и ученым. Приведем один пример. До введения в практику *DSM-III* казалось, что в США частота заболевания шизофренией вдвое выше, чем в Великобритании. Однако расхождение было связано с тем, что в данных странах для диагностики использовались разные подходы. На самом деле в среднем шизофрения встречается лишь у 1% населения всего земного шара. Стандартизация методов диагностики показала, что психические расстройства весьма распространены и часто приводят к недееспособности больных. По данным

ОБЗОР: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

- Психиатры не располагают объективными методами выявления мозговых расстройств, ответственных за психические заболевания, что мешает своевременно поставить правильный диагноз.
- Ученые обнаружили гены, изменения в которых могут отвечать за склонность к таким заболеваниям, как шизофрения или аутизм. Для оценки риска развития болезни у пациента психиатру будет достаточно проанализировать его ДНК.
- Методы нейровизуализации помогут клиницистам обнаружить малейшие аномалии в головном мозге. Их также можно будет использовать для диагностики психических заболеваний и наблюдения за ходом лечения.

Всемирной организации здравоохранения, в США и других экономически развитых странах большая депрессия занимает первое место среди заболеваний, приводящих к инвалидности. По затратам на лечение и социальную поддержку психические расстройства уступают только сердечно-сосудистым заболеваниям.

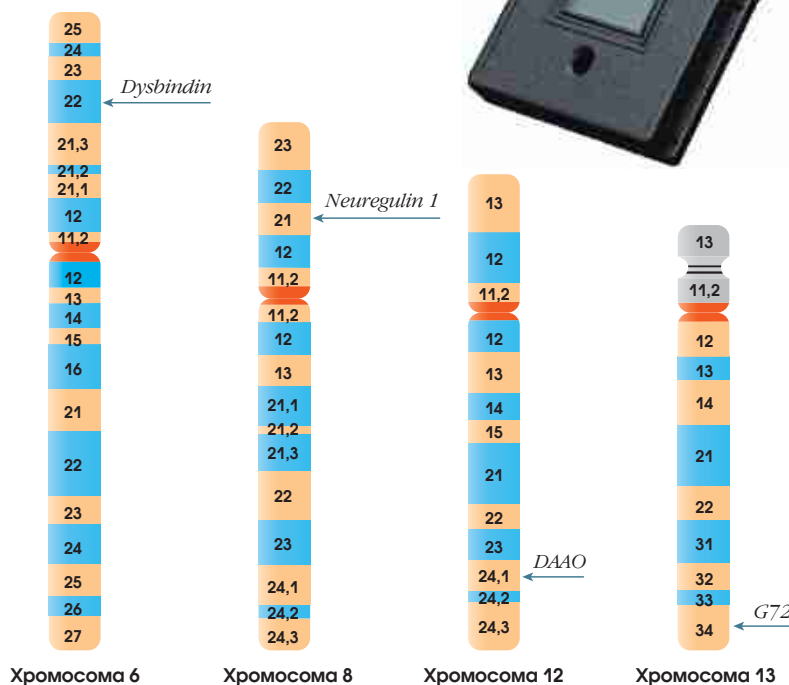
Некоторые неврологические заболевания оставляют в головном мозге неизгладимый след. Так, при болезни Паркинсона происходит отмирание нервных клеток в среднем мозге, где вырабатывается нейромедиатор дофамин – вещество, обеспечивающее передачу сигналов между нейронами. Отличительной особенностью болезни Альцгеймера является образование амилоидных бляшек в коре головного мозга. (Аномалии обнаруживаются только при микроскопическом исследовании тканей, поэтому окончательный диагноз можно поставить лишь после смерти больного.) Однако мозговые нарушения при шизофрении или большой депрессии менее заметны, и сегодня для их диагностики все чаще обращаются к анализу генома пациента.

Генетическая основа психических болезней

Дети не только перенимают у родителей особенности поведения, привычки, предпочтения, но и получают в наследство некоторые психические заболевания. Чтобы определить, какую роль играют генетические факторы, а какую – средовые, сравнивали частоту психических расстройств у однояйцовых близнецов (их геномы совпадают на 100%) и у двуяйцовых (совпадение – 50%). Также проводили исследования у детей, усыновленных в раннем детстве. Ученые пытались определить, с чем коррелируется частота психических расстройств у таких детей – с особенностями их биологических родителей или жизнью в приемной семье. Выяснилось, что генетический фактор, несомненно, очень важен, но не только он определяет судьбу ребенка. Так, если у одного из

ПЕРВЫЕ ШАГИ К ГЕНЕТИЧЕСКОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ

Среди людей, у которых изменен любой из четырех указанных ниже генов, больные шизофренией встречаются чаще, чем в среднем у популяции. Известно, что продукты этих генов участвуют в передаче сигналов между нейронами головного мозга, и, возможно, в результате изменений в генетическом материале процесс передачи нарушается. Однако могут быть и другие причины. Когда ученым удастся установить генетические и негенетические истоки различных мозговых расстройств, врачи смогут оценить вероятность возникновения того или иного психического заболевания, анализируя геном пациента с помощью ДНК-чипа (справа).



однойяйцовых близнецов развивается шизофрения, то у второго она может возникнуть с вероятностью 45%, а для аутизма эта величина составляет 60%. Для сравнения, среднепопуляционная частота для шизофрении – 1% и для аутизма – 0,2%. Интересно другое: у значительной части близнецов патология вообще не развивается, несмотря на то, что их геном на 100% совпадает с геномом больных сибсов (родных братьев или сестер). Таким образом, на возникновение заболевания влияют и негенетические факторы: средовые (инфекционные

заболевания мозга или мозговые травмы в раннем детстве) и случайные отклонения в развитии мозга.

Согласно последним данным, возникновение и развитие такого психического заболевания, как шизофрения, зависит не от одного, а от нескольких генов, действующих согласованно. Исследования нуклеотидной последовательности ДНК больных шизофренией и членов их семей выявили ряд изменений в генетическом материале, по-видимому, отвечающих за склонность к шизофрении. Эти изменения затрагивают гены, ▶

Работа головного мозга зависит не только от генов, но и от жизненных условий.

которые кодируют белки, участвующие в передаче сигналов между нейронами в головном мозге. Идентифицированы также генетические изменения, возможно, обуславливающие склонность к большой депрессии и МДП. Кроме того, мутации в гене *HOXA1*, по-видимому, ответственные за склонность к аутизму (известно, что этот ген среди других определяет развитие мозга на ранних стадиях). Среднепопуляционная частота мутаций в гене *HOXA1* равна 20%, а среди больных аутизмом – 40%.

Несмотря на то что наличие мутантного гена *HOXA1* удваивает риск развития аутизма, более 99,5% людей, обладающих им, не проявляют никаких признаков заболевания, а 60% больных не несут этого гена. Шизофрения или аутизм вряд ли связаны с дефектами в каком-то определенном наборе генов, необходимом и достаточном для начала патологического процесса. Первопричины могут быть разными. То же самое относится к МДП и большой депрессии. Каждое из заболеваний может представлять собой целый комплекс тесно связанных друг с другом расстройств, которые имеют сходные симптомы и физиологические особенности, но различаются в деталях – отклонения могут быть серьезными или почти несущественными, по-разному поддаваться лечению и т.д.

Предположим, что за склонность к данному психическому заболеванию отвечают изменения в 10 разных генах, но ни одно из них по отдельности не является необходимым и достаточным условием возникновения патологического процесса (именно такая ситуация характерна для аутизма). Различные комбинации измененных генов могут приводить к увеличению вероятности сходных,

но не идентичных форм данного заболевания, и найти корреляцию между всеми этими комбинациями и формами невероятно трудно. Однако благодаря технологиям, разработанным во время реализации проекта «Геном человека», ученые могут быстро определить, в чем именно состоит уникальность ДНК любого индивидуума. А используя ДНК-чипы (подложки с зафиксированными на них тысячами ДНК-зондами), можно выяснить, какие белок-кодирующие гены активны в той или иной клетке или ткани. (Пилотный номер журнала «В мире науки», статья «Магия микрочипов».)

Метод «охоты за генами», если он окажется успешным, позволит врачам анализировать генетический материал пациента и определять его положение на «матрице рисков». Чтобы повысить точность матрицы, нужно учесть и средовые факторы риска, о которых пока не все известно. (Скорее всего, ни один из них не является преобладающим.)

Если симптомы заболевания налично, то генетическое тестирование поможет уточнить диагноз. А когда ученые выяснят, какие препараты лучше назначать при тех или иных нарушениях в ДНК, врачи смогут оптимизировать лечение. Однако существует этический аспект проблемы. Существуют люди, геном которых секвенирован, и если информация об этом будет помещена в базу данных, то возникает вопрос: кто может иметь доступ к этим данным? Даже при том, что нуклеотидная последовательность ДНК – не диагноз (т.е. человек, в геноме которого имеются изменения, связанные с повышением риска психических расстройств, не обязательно заболеет шизофренией или у него возникнет депрессия), редкий рабо-

тодатель, директор учебного заведения или страховая компания не постарается избежать случая иметь дело с подобными людьми.

Нейровизуализация

Параллельно генетическим методам тестирования развивались и неинвазивные методы получения изображения головного мозга. Существуют три основных типа нейровизуализации. Во-первых, морфометрический анализ, ставящий своей целью получение детальной картины структуры мозга с помощью магниторезонансной томографии (МРТ). Во-вторых, метод функциональной нейровизуализации – построение карты активности мозга путем регистрации сигналов, коррелирующихся с импульсацией нейронов. Основные инструменты здесь – МРТ и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Третий метод основан на применении радиоизотопов для локализации специфических молекул в разных отделах головного мозга и определения их концентрации. Нейровизуализация помогает выяснить, какие нарушения происходят в головном мозге при различных психических расстройствах. Что касается клинического применения, то со временем она поможет диагностировать заболевания и контролировать эффективность лечения.

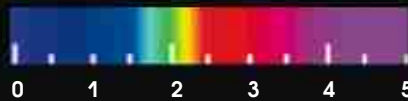
Нейровизуализацию можно будет использовать для диагностики только при условии ее доступности для клиницистов. Методы должны быть разработаны таким образом, чтобы они позволили обнаружить самые незначительные повреждения в головном мозге и в то же время дали возможность четко разграничить эти повреждения, ведь многие анатомические признаки психических расстройств неспецифичны. Так, у больных шизофренией, как правило, ▶

НЕИЗГЛАДИМЫЙ СЛЕД

Трехмерные изображения головного мозга, полученные с помощью магниторезонансной томографии, показывают, что при шизофрении, развивающейся в детстве, серое вещество исчезает

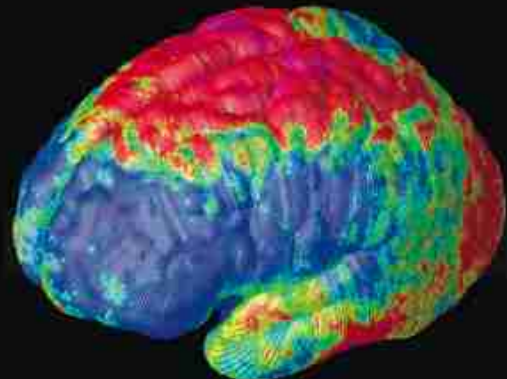
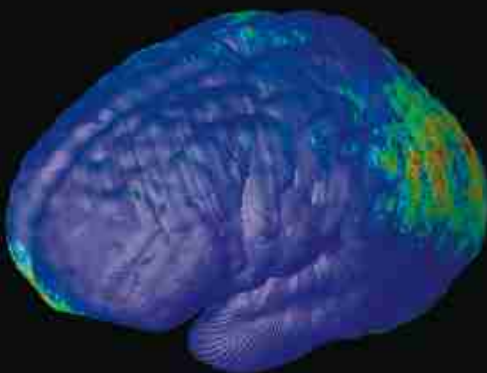
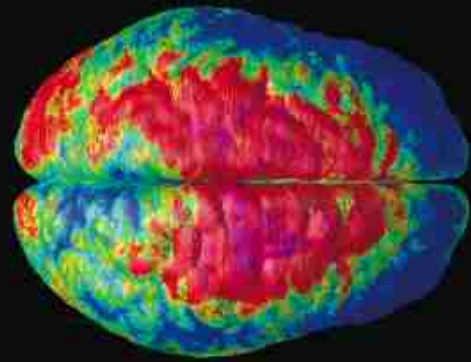
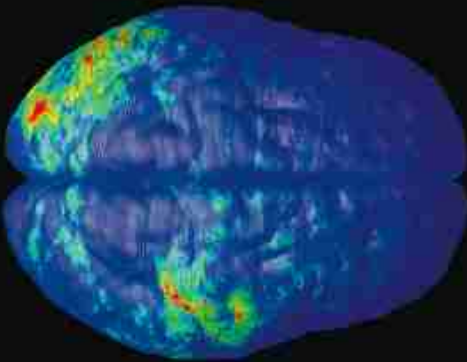
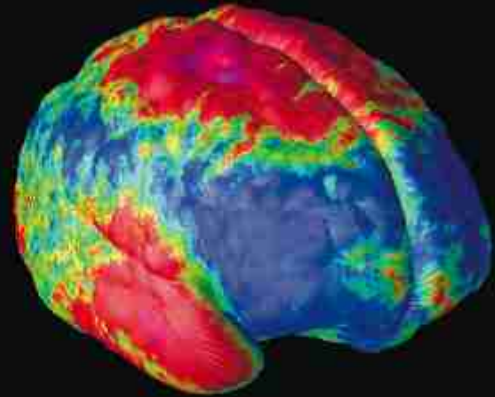
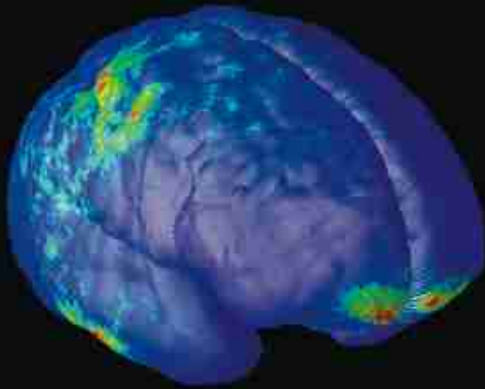
из коры головного мозга. Ежегодное уменьшение его количества у больных подростков в возрасте от 13 до 18 лет (справа) значительно больше, чем у здоровых (слева).

Годовое уменьшение, %



ЗДОРОВЫЕ ПОДРОСТКИ

ПОДРОСТКИ, БОЛЬНЫЕ ШИЗОФРЕНИЕЙ



COURTESY OF PAUL THOMPSON AND ARTHUR W. TONG, UCLA Laboratory of Neuro Imaging AND JUDITH L. RAPPOPORT National Institute of Mental Health

ОСНОВНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Психические заболевания нелегко диагностировать. Такие эмоциональные расстройства, как большая депрессия и дистимия, имеют сходные симптомы, но выражаются они по-разному. Тревожные расстройства отличаются прежде всего характером «спускового механизма», т.е. тем, что именно спровоцировало страх или панику. Спектр психотических расстройств тоже весьма широк – от едва заметных до очень серьезных.

Расстройство	Симптомы	Частота, %*
ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА		
Большая депрессия	Полное отсутствие жизненных интересов, потеря аппетита и нарушение сна, упадок сил, снижение веса, мысли о смерти или самоубийстве. Течение периодическое.	5,3
Дистимия	Более легкий, но более затяжной вариант депрессии. Характеризуется подавленным настроением на протяжении не менее двух лет. Среди других симптомов – заниженная самооценка, быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания.	1,6
Маниакально-депрессивный психоз с маниакальными приступами (биполярное расстройство I типа)	Гиперактивность, бурная радость, завышенная самооценка, укороченный сон, разговорчивость, Маниакальные фазы могут чередоваться с депрессивными.	1,1
Маниакально-депрессивный психоз с гипоманиакальными приступами (биполярное расстройство II типа)	Фазы депрессии чередуются с не ярко выраженными маниакальными фазами, во время которых больной трудоспособен и не нуждается в госпитализации.	0,6
ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА		
Простые фобии (в DSM-IV – специфические фобии)	Стойкая ситуационная тревога, моментально возникающая в ответ на определенный раздражитель (объект или ситуацию). К простым фобиям относятся боязнь животных, крови, уколов, страх болезни, природных явлений (высоты, воды и т.д.), страх ситуаций (лифта, замкнутого пространства, полета на самолете и т.д.). Под действием устрашающего стимула может развиваться панический приступ (сердцебиение, потливость, дрожь, ощущение нехватки воздуха и т.д.).	8,3
Агорафобия	Страх ситуаций, которые невозможно изменить в ту же секунду (человек находится в толпе, на мосту, в общественном транспорте, самолете и т.д.). Больные стараются оставаться дома, избегают поездок и покидают дом только в сопровождении близких.	4,9
Посттравматическое стрессовое расстройство	Постоянное повторение гнетущих воспоминаний, тяжелые сновидения, яркие повторные переживания, тревога и дискомфорт при напоминании о конкретных событиях, возбудимость.	3,6
ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА		
Шизофрения	Бред, галлюцинации, дезорганизация мышления, речи и поведения, эмоциональные расстройства. Длительность приступа не менее 6 мес. (в отсутствие лечения).	1,3
Шизофреноподобное расстройство	Проявления те же, что и при шизофрении, но носят менее выраженный характер, а приступ длится менее 6 мес.; нет выраженной социальной дезадаптации.	0,1

*Доля населения США в возрасте от 18 до 54 лет, становящаяся жертвой недуга за период 1 год.

Со временем нейровизуализация поможет диагностировать заболевание и контролировать эффективность его лечения.

увеличены желудочки (заполненные жидкостью полости в глубине головного мозга), однако такая же аномалия встречается при болезни Альцгеймера и алкоголизме. У некоторых больных тяжелой формой депрессии атрофирован гиппокамп – структура мозга, ответственная за формирование памяти, но такое же повреждение наблюдается при посттравматическом стрессовом расстройстве и на поздних стадиях болезни Альцгеймера. Применение нейровизуализации зависит от того, возможно ли будет обнаружить аномалии, характерные для конкретного расстройства или симптомокомплекса.

Методика морфометрического анализа также не бесспорна. Размеры и форма головного мозга у разных людей существенно различаются, и при интерпретации результатов обследования приходится прибегать к сложным алгоритмам – иначе не удастся определить, находятся ли обнаруженные особенности в рамках нормы. Границы между разными структурами мозга могут быть нечеткими. Только сейчас стали появляться МРТ-атласы, иллюстрирующие нормальные изменения анатомии головного мозга человека по мере его роста, начиная с раннего детства и до созревания.

Тем не менее уже известны случаи успешного применения нейровизуализации в психиатрии. В 2001 г. группа ученых во главе с Джудит Рапопорт (Judith L. Rapoport) из Национального института психологии, а также Полом Томсоном (Paul Thompson) и Артуром Тогой (Arthur W. Toga) из Медицинской школы Дэвида Геффена при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе получили впечатляющие результаты, обследовав подростков,

которые страдали относительно редкой формой шизофрении, развивающейся в детстве. (Обычно первые симптомы заболевания проявляются в конце подросткового периода или вскоре после 20 лет.) Как показало МРТ-сканирование, у больных в возрасте от 13 до 18 лет масса серого вещества, образующего структуры, которые отвечают за высшие формы мышления, значительно уменьшалась (см. рисунок на с. 75). Чем дальше шел процесс, тем больше серого вещества утрачивалось и тем обширнее становилась пораженная область, охватывающая зоны коры, отвечающие за ассоциативное мышление, сенсорное восприятие и двигательные функции.

Диагностическое тестирование постоянно совершенствуется. Например, для того, чтобы установить, болен ли ребенок шизофренией, и если да, то как далеко зашел процесс, можно измерить толщину коркового слоя и размер определенных структур головного мозга. Ранняя диагностика может предопределить успех лечения. Клиницисты пытаются выяснить, могут ли психотропные средства, назначенные на ранних стадиях развития болезни, остановить патологический процесс. Ощутимую пользу может принести и функциональная

нейровизуализация. Так, в случае болезни Альцгеймера полной атрофии мозговых структур может предшествовать утрата определенных функций. Уже сейчас ученые пытаются использовать для уточнения диагноза корреляцию между результатами когнитивного тестирования и функциональной нейровизуализации. Аналогичный подход возможен и при диагностировании шизофрении, для которой характерно нарушение рабочей (оперативной) памяти (способности накапливать информацию и пользоваться ею). Ученые надеются, что сочетание когнитивного тестирования с функциональной визуализацией префронтальной коры (области мозга, участвующей в формировании рабочей памяти) поможет выявить шизофрению и следить за ходом лечения.

Используя методы нейровизуализации и генетического тестирования, врачи смогут перейти от субъективной диагностики психических заболеваний с применением стандартного опросника к диагностике, основанной на результатах объективного обследования. Генетическое тестирование позволит определить, относится ли пациент к группе риска, а дальнейшая нейровизуализация покажет, болен ли он на самом деле. ■

ОБ АВТОРЕ:

Стивен Хайман (Steven E. Hyman) в Кембриджском университете, где он был стипендиатом Фонда Меллона, занимался вопросами философии в науке. Получив степень доктора медицины в Гарвардском университете, практиковался в области психиатрии и молекулярной нейробиологии. Стал директором-основателем организации «Межфакультетская инициатива», занимающейся комплексными вопросами в области памяти, мозга и поведения. В 1996–2001 гг. возглавлял Национальный институт психиатрии, входящий в систему Национальных институтов здравоохранения США. С 2001 г. – проректор Гарвардского университета и профессор нейробиологии медицинской школы этого же университета.