

Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения?

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Жилыева Т.В.³, Мазо Г.Э.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России,

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Резюме. Поиск новых подходов к классификации психических заболеваний — одна из приоритетных задач современной психиатрии. Предложенные на сегодняшний день подходы рассматривают психические нарушения изолированно, игнорируя тот факт, что психические расстройства — это мульти-системная патология, которая, кроме психических симптомов, затрагивает широкий спектр соматических проявлений. В настоящее время появляется все больше оснований рассматривать психические расстройства как мультисистемные заболевания. Такой подход представляет интерес не только для объяснения высокой коморбидности соматических и психических нарушений, но и в изучении патофизиологических механизмов, определяющих формирование и течение мультисистемных заболеваний. Данный путь может быть базисом для формирования принципиально новых подходов к систематике психических расстройств, имеющих как теоретическое, так и практическое значение. Для реализации такого подхода необходимо определить «точку опоры», которой может быть изучение связи психических расстройств с наследственными болезнями обмена.

Ключевые слова: психические расстройства, систематика, наследственные болезни обмена, мульти-системные заболевания.

New approach to mental disorders systematics: starting point or point of view?

Neznanov N.G.^{1,2}, Rukavishnikov G.V.¹, Kaysanov E.D.¹, Zhilyaeva T.V., Mazo G.E.¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia,

² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia,

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of Russian Ministry of Healthcare, Nizhny Novgorod, Russia

Summary. The search for new approaches to the mental disorders classification is one of the priority tasks in modern psychiatry. Current approaches evaluate mental disorders in isolation, ignoring the fact that they are a multisystem pathology that affects not only mental functions, but also a wide range of somatic manifestations. However, there is more and more reason to consider mental disorders as multisystem diseases. This approach is of interest not only for explaining the high comorbidity of somatic and mental disorders, but also in studying the pathophysiological mechanisms that determine the risks and course of multisystem diseases. This strategy can be the basis for the fundamentally new approaches to the systematics of mental disorders with both theoretical and practical significance. To integrate such an approach, it is necessary to determine the “starting point”, which may be the evaluation of mental disorders and inherited metabolic disorders interaction.

Keywords: mental disorders, systematics, inherited metabolic disorders, multisystem diseases

Современная систематика психических расстройств, базирующаяся на категориальном подходе, доказала свое несовершенство [24]. Это очевидно, прежде всего, при анализе биологических исследований в психиатрии. Высокая феноменологическая дисперсия симптомов в рамках одной диагностической категории и низкая диагностическая устойчивость при длительном течении заболевания у одного индивидуума не дают возможности выделения гомогенных выборок, необходимых для изучения биологических аспектов формирования расстройства. Как итог — низкая репликация результатов биологических исследований в области психических заболеваний. С этим связано отсутствие доказательных новых знаний в понимании патофизио-

логических механизмов психических расстройств и, соответственно, отсутствие валидных биомаркеров, которые могли бы иметь не только научное, но и практическое значение для диагностики психических заболеваний. В итоге — замкнутый круг: для оптимизации диагностических подходов требуется выделение биологических маркеров, разработку которых ограничивает используемая классификация.

Несовершенство диагностической системы тормозит и развитие психофармакотерапии. Отсутствие научно обоснованной систематики психических заболеваний определяет отсутствие условий для понимания патогенеза большинства психических расстройств и связанной с этим возможности разработки таргетных препаратов. За по-

следнее десятилетие на рынке не появилось ни одного нового психотропного препарата, эффективность которого значимо превышала бы традиционные. Основные направления современных исследований в терапии психических заболеваний — тестирование монотерапии или аугментация лекарственными препаратами, используемыми в соматической медицине (гормоны, противовоспалительные препараты, антиоксиданты, витамины) [4, 26, 42]. Изучение таких подходов проводится на широкой популяции пациентов с психическими расстройствами. При этом их результативность сомнительна, возможно, в связи с феноменологической и биологической гетерогенностью и отсутствием четко выделенных критериев контроля (лабораторных показателей).

Приведенные недостатки систематики психических расстройств делают психиатрию аутсайдером среди других наукоемких медицинских дисциплин, цель которых превентивная диагностика на основании биологических показателей и проведение на доманифестном этапе адресных мер профилактики. Именно поэтому смена парадигмы в систематике психических расстройств рассматривается как одна из главных задач современной психиатрии [20].

Современные подходы к систематике психических расстройств

Поиск новых подходов к классификации психических заболеваний — одна из приоритетных задач современной психиатрии, которая широко обсуждается в научной литературе [15, 24, 31]. Предложен ряд подходов, которые нацелены связать феноменологическую и биологическую психиатрию, заменив существующую много лет категориальную, диагностическую классификацию, которая, к сожалению, не дает возможности решить многие как практические, так и теоретические современные задачи.

Так, трансонологическая парадигма [15] и концепция консорциума Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP) (<https://medicine.stonybrookmedicine.edu/HiTOP>) [8] опираются на выделение общих феноменологических конструкторов психических расстройств и оценку их взаимосвязи и взаимовлияния, т.е., в первую очередь, на феноменологические характеристики с учетом их коморбидности. Наличие более одного психического заболевания у индивида — крайне частое явление. Эта позиция подтверждается рядом популяционных исследований, также продемонстрировавших крайне высокую частоту (до 79%) коморбидности психических расстройств [21]. Нынешние классификационные системы уже поддерживают возможность диагностики нескольких коморбидных психопатологических состояний у одного пациента. Однако, валидность понятия «коморбидность» в психиатрии на основе современных диагностических подходов достаточно спорна. Неспецифичность и субъективность восприятия нынешних диагностических критери-

ев зачастую позволяет врачу установить диагноз на основе сугубо личного взгляда на клиническую картину. В подобных случаях количество психиатрических диагнозов у конкретного пациента и их дальнейшая терапия в первую очередь основываются на личной системе взглядов и приоритетов врача, и значительно отличаются у разных специалистов. Поиски биологического базиса коморбидности в условиях задействованности единых патофизиологических механизмов и высокого генетического перекрытия при различных психических расстройствах дает возможность рассматривать коморбидность как «артефакт» нынешних диагностических систем [27, 32, 38]. Это ставит под сомнение целесообразность использования концепции коморбидности психических заболеваний с акцентом на фенотипические (клинические) показатели в формировании принципиально новых подходов к систематике психических расстройств. Вместе с тем, именно на фенотипической коморбидности базируются концепции трансдиагностики [15] и HiTOP [8].

Попытка уйти от концепции коморбидности была предпринята в проекте RDoC, цель которого переосмысление фенотипической психопатологии [7]. Национальный Институт психического здоровья США (NIMH) ещё в 2008 г. ставил стратегическую цель «Создание новых подходов к классификации психических расстройств для научных исследований на основе *дименсий поведения и нейробиологических показателей*». Тактика RDoC направлена преимущественно на сбор количественных данных о функционировании различных дименсий без их «качественной» оценки на различных уровнях (генетическом, молекулярном, клеточном и системном) [11]. Данный подход должен был способствовать созданию будущих версий психиатрических классификаций, в большей степени базирующихся на основе нейронаук и наук о поведении, чем на данных дескриптивной феноменологии. Изначально RDoC включал 5 доменов: системы негативной валентности, системы позитивной валентности, когнитивные системы, системы социальных процессов и активирующие/модулирующие системы. Недавно был добавлен новый домен — сенсомоторные системы, которые, в первую очередь, отвечают за контроль и выполнение двигательного поведения, а также его усовершенствование в процессе обучения и развития [29]. Таким образом, RDoC от момента своего теоретического зачатия и по сей день остаётся в рамках только нервной системы как на фундаментальном, так и на клиническом уровне исследований. Такой подход игнорирует мульти-системный характер психических расстройств и большой пласт научных исследований, изучающих ассоциацию психопатологии и физиологических показателей, не связанных изначально с нервной системой.

Предлагаемые подходы, как феноменологически ориентированные, так и RdoC рассматривают как первый шаг к созданию новой системати-

ки, хотя существуют обоснованные сомнения, что они не будут единственными и решающими, поэтому большие надежды возлагаются на их объединение [24].

Психические расстройства как мультисистемные заболевания

Анализ имеющихся в настоящее время тенденций к классификации показывает, что предложенные на сегодняшний день подходы рассматривают психические нарушения изолированно, игнорируя тот факт, что психические расстройства — это мультисистемная патология, которая кроме психических симптомов затрагивает широкий спектр соматических проявлений.

В настоящее время получены данные о том, что показатели смертности от сопутствующих соматических заболеваний и естественных причин при психических расстройствах превышают таковые для несчастных случаев и суицида [22]. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что продолжительность жизни пациентов с психотическими расстройствами на 15–20 лет меньше, чем в общей популяции, и что 60% преждевременной смертности и более определяют причины, не связанные с ЦНС, а преимущественно с сердечно-сосудистыми нарушениями [9,10].

Именно изучение мультисистемности при психической патологии может быть принципиально новым подходом к формированию систематики психических расстройств, которая рассматривает пациента в целом.

Сегодня выявлены общие периферические и центральные механизмы связи психических расстройств с большим количеством других соматических заболеваний [2, 23], которые, вероятно, детерминированы общим кластерным наследованием [1, 3].

Наиболее убедительные данные получены при обследовании пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ). Так проведен систематический обзор и мета-анализ 165 публикаций (13440 пациентов с первым психотическим эпизодом), в ходе которых изучались нарушения функционирования ЦНС (нейрофизиологические и нейрохимические), а также иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) систем. Согласно полученным данным, во время ППЭ имеют место резкие изменения во всех системах, и они очень близки по выраженности к тем, которые претерпевает ЦНС. Причем, эти изменения регистрировались вне зависимости от наличия психотропной терапии [30]. Как одно из ограничений в оценке результатов исследования авторы выделяют то, что группа пациентов с первым эпизодом может рассматриваться как достаточно гетерогенная. Но, с нашей точки зрения, результаты, полученные на столь большой выборке, в которой высокая вероятность включения пациентов из разных нозологических категорий (шизофрения, биполярное расстройство, шизоаффективный психоз, психотическая депрессия в рам-

ках депрессивного расстройства), свидетельствует прежде всего о том, что мультисистемная природа свойственна психическим расстройствам в целом.

Более того, было обнаружено, что родственники первой линии пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством и биполярным аффективным расстройством имеют повышенную распространенность широкого круга соматических заболеваний (диабет, гипертония, гиперлипидемия или ишемическая болезнь сердца) в сравнении с контрольной группой [28]. На основании этих данных сделано предположение о возможности частичного совпадения генетического вклада в развитие психотических и соматических расстройств.

Задействованность единых биологических механизмов в формировании соматических и психических нарушений во многом определяется общими метаболическими изменениями. Метаболический подход при диагностике психических расстройств является быстро развивающейся областью, и высказывается предположение, что он в ближайшие годы, вероятно, изменит диагностический процесс в психиатрии [12]. Такой подход может иметь не только практическое значение, но также представлять модель для изучения патогенеза психических заболеваний и быть точкой опоры для выделения «естественных эндотипов» и разработки биологической систематики, включающей не только психиатрические, но и соматические симптомы. Целесообразность такого подхода подтверждают результаты с использованием методов секвенирования нового поколения в семейных исследованиях, которые дали возможность выявить новые и редкие варианты генов для мультифакториальных психических расстройств (в частности, БАР). Полученные результаты предполагают потенциальное фенотипическое бремя редких вариантов генов, манделирующих моногенных заболеваний, что указывает на плейотропные эффекты в этиологии мультифакториальных психических расстройств [16]. Соответственно, для формирования новых подходов к систематике в качестве моделей интерес представляют наследственные болезни обмена (НБО), для которых сочетание психических и соматических нарушений рассматривается как мультисистемное поражение организма с единым базовым механизмом формирования. НБО, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу — одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных заболеваний человека, при которых описаны генетический дефект, биохимический субстрат и клинический фенотип.

Детальное изучение психических расстройств при НБО стало объектом исследований сравнительно недавно. В первую очередь, это связано с разработкой методов лечения и увеличением продолжительности жизни пациентов с НБО. При этом присутствие психических нарушений у пациентов с НБО, манифестирующих во взрослом возрасте, регистрируется достаточно часто. Ретроспективный анализ пациентов с различными

НБО показывает, что психиатрические симптомы могут оставаться изолированными в течение многих лет, прежде чем появятся другие более специфические органические признаки [33]. Трудности в распознавании сопряжены с неспецифичностью психических нарушений, которые по описанию укладываются в диагностические критерии различных психических расстройств (шизофрения, аффективные расстройства, ОКР, личностные расстройства) [12]. Широкий круг психических нарушений на начальных этапах описан при нарушениях метаболизма гомоцистеина и цикла мочевины, болезни Вильсона, болезни Ниманна-Пика типа С, острой порфирии и церебротендиновом ксантоматозе [17]. Для вышеуказанных состояний диагноз заболевания «на психиатрической стадии» соответствует относительно ранней фазе манифеста НБО, и, следовательно, лечение может иметь максимальную эффективность [14].

У пациентов с психическими расстройствами, так же как и при НБО, чаще, чем в общей популяции выявляются системные нарушения формирования соединительнотканых структур. Так, в мета-анализах показано, что малые физические аномалии (МФА) независимо от регионарной специфичности при шизофрении встречаются достоверно чаще, чем в общей популяции [40,41]. Аналогичная ассоциация была показана между МФА и биполярным расстройством [40], а также расстройствами аутистического спектра [25]. Кроме того, существуют серьезные доказательства ассоциации синдрома гипермобильности суставов с широким кругом психических расстройств [6], что позволяет предполагать общие этиопатогенетические механизмы психических расстройств с рядом известных наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (Элерса-Данло, Марфана), и также свидетельствует о системности патологического процесса при психических расстройствах.

При этом выявление НБО в популяции пациентов с психическими расстройствами при проведении метаболического скрининга оказывается достаточно высоко даже в случае орфанных заболеваний. Метаболический скрининг, проведенный у 268 пациентов с психозом, продемонстрировал у 15 наличие излечимых метаболических нарушений [19]. При обследовании 3867 психиатрических больных частота регистрации острой перемежающейся порфирии (AIP) была 20 раз выше, чем в общей популяции [36].

Тогда встает вопрос: может ли гетерозиготная мутация, если она не приводит к развернутой клинической картине НБО, стать предрасполагающим фактором для развития психических нарушений? В отличие от гомозиготных носителей, у гетерозигот клинические признаки не очевидны, хотя биохимический фенотип может быть обнаружен [35]. Это дает основание предполагать, что у гетерозигот имеется не столь критическое, но, возможно значимое снижение определенных ферментов, что может влиять на определенных этапах на риск формирования и характер психических и соматических нарушений. Развитие кле-

точной биологии дало возможность изменить отношение к гетерозиготам по менделевским заболеваниям. Предполагается, что у гетерозигот нормальная аллель защитит от ожидаемого фенотипа НБО, тогда как мутированный аллель выступает как фактор риска для другого болезненного процесса [34].

Так, у пациентов с синдромом Леш-Нихена [18] выделено несколько вариантов заболевания, помимо полного «классического» включающих и более мягко выраженные фенотипы. У группы с минимальным поражением отмечается только гиперпродукция мочевой кислоты без дополнительных симптомов, а у пациентов с промежуточным вариантом — гиперпродукция мочевой кислоты с рядом неврологических симптомов, но без агрессивных тенденций. Вышеуказанные нарушения происходят из-за изменения функции фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, связанных с мутациями в длинном плече X-хромосомы HPRT гена. При этом наиболее информативным в определении формирования определенного фенотипа является не сам характер мутации, а её влияние на дальнейшую функцию фермента. Так мутации, ведущие к полному отсутствию функции фермента, способствуют развитию наиболее тяжелого фенотипа заболевания. Промежуточные варианты же развиваются при сохранении некоторой остаточной функции фермента. При этом нейروпсихиатрические нарушения, по данным имеющихся исследований, не являются следствием прямого токсического воздействия пуринов, а возникают из-за нарушений формирования специфических нейрональных путей при отсутствии фермента HPRT. Наиболее уязвимыми в данных случаях являются мезотелэнцефальные дофаминовые пути. Их повреждение в проекции черной субстанции-скорлупы может вести к моторным нарушениям, а в вентральной покрышечной области и префронтальной коре — к нарушениям поведения. Это свидетельствует о влиянии метаболических дисфункций на риски формирования психической патологии уже на стадиях эмбриогенеза.

В то же время опубликованных исследований, изучающих присутствие гетерозиготных мутаций генов НБО у пациентов с психическими расстройствами, мы не обнаружили. Чтобы поддержать эту гипотезу, на начальном этапе целесообразно искать наличие признаков, указывающих на психические расстройства, в семьях пациентов с НБО.

Практическое значение рассмотрения психических расстройств как мультисистемного заболевания очевидно, т.к. дает основание для разработки прогностических моделей, оценки риска побочных эффектов психофармакотерапии, разработки принципиально новых подходов к терапии и т.д. Кроме того, формирование такого подхода даст возможность использовать современные знания о патогенезе соматических заболеваний как базу для понимания патофизиологических механизмов развития психической патологии. Также,

такой подход будет способствовать интеграции психиатрии в общемедицинское пространство, что важно для преодоления стигмы.

Обсуждение

В настоящее время появляется все больше оснований рассматривать психические расстройства как мультисистемные заболевания.

Такой подход представляет интерес не только для объяснения высокой коморбидности соматических и психических нарушений, но и в изучении патофизиологических механизмов, определяющих формирование и течение мультисистемных заболеваний. Следовательно, такой путь может быть базисом для формирования принципиально новых подходов к систематике психических расстройств, имеющих как теоретическое, так и практическое значение. Но для реализации такого подхода необходимо определить «точку опоры», от которой можно отталкиваться. Такой «точкой опоры» может быть изучение связи психических расстройств с НБО.

Врожденные ошибки метаболизма традиционно рассматриваются как нарушения одного гена, хотя признается модифицирующее влияние не только средовых, но и генетических факторов [13]. Тем более, механизмы формирования мультифакториальных заболеваний не могут быть сведены к единственному генетическому варианту. К полигенным мультифакториальным болезненным состояниям приводят дисфункции генов в нескольких генетических локусах. С этих позиций метаболическая медицина — мост для перехода в изучении от хорошо известных мультисистемных моногенных заболеваний к мультисистемным полигенным болезненным состояниям. Для разработки гипотез удобным инструментом может стать модель синергетической гетерозиготности, которая является особым примером эпистазиса или многофакторного наследования, когда множественные локусы (гетерозиготные по вредным мутациям в генах метаболического пути) взаимодействуют, образуя фенотип, который реализуется при влиянии стресса или средовых факторов [34, 39]. Этот подход удобен, т.к. дает возможность тестировать гипотезы на экспериментальных моделях. Кроме того, для ряда НБО разработана фермент-заместительная терапия, которая может стать объектом исследования при обнаружении субстрат-зависимых биотипов.

Надо отметить, что такой подход уже используется в медицине, в частности, при изучении механизмов формирования диабета 2 типа и ожирения [39], паркинсонизма [34], множественной миеломы [5].

Изучение мультисистемной полигенной этиологии психических расстройств осложняется возможностью воздействия метаболических нарушений, обусловленных генетическими особенностями матери пациента, на развивающийся мозг плода во время внутриутробного развития. При этом пациент, страдающий психическим рас-

стройством, может быть носителем нормальных генетических аллельных вариантов, а психическое расстройство формируется как результат дизонтогенеза, обусловленного воздействием патогенетических факторов в пренатальном периоде за счет носительства матерью аллелей, отвечающих за нарушения ферментативной активности и другие биохимические / патофизиологические отклонения. В таком случае дизайн исследований должен строиться исходя из оценки генетических маркеров не только у пациента, но и близких родственников, прежде всего матери пациента, и это может быть актуально для большого спектра психических расстройств, в отношении которых дизонтогенетическая гипотеза является одной из ведущих в понимании этиопатогенеза (шизофрения, БАР, РАС и другие).

Изучение опыта поиска связи психических заболеваний с НБО дает возможность выделить следующие этапы:

1. Выделение НБО, наиболее часто имеющие проявления психических нарушений.
2. Выделение вариантов НБО со сходными психопатологическими проявлениями и разработка протоколов обследования с учетом лабораторных и генетических тестов.
3. Изучение случаев семейной агрегации психических расстройств, случаев психических расстройств с ранней манифестацией и атипичными проявлениями (с неврологическими симптомами).
4. Обнаружение ассоциации отдельных полиморфных аллелей с отдельными психическими и соматическими болезненными проявлениями.
5. Разработка схемы («карты») мультисистемного фенотипического спектра, на основе которой возможно построение более сложных по дизайну исследований, изучающих комплексный вклад различных генетических факторов в развитие мультифакториальных заболеваний и анализирующих патогенетические механизмы развития конкретных симптомокомплексов (субфенотипов) — биотипов, которые могут дать начало принципиально новой систематике психических расстройств.

Заключение

Таким образом, предлагаемая оценка этиопатогенеза всей совокупности психических и соматических симптомов в их взаимодействии и динамике может способствовать выделению отдельных субпопуляций пациентов, имеющих общие патобиохимические и нейрофизиологические нарушения. Учитывая, что выделение таких подтипов предполагается проводить вне диагностических категорий или клинических характеристик, их можно определить как «естественные» биотипы, имеющие общий молекулярно-генетический бэкграунд. Такой подход основывается на ги-

потезе мультиморбидности (психических и соматических заболеваний), определяемой специфическими патофизиологическими пусковыми «хаб-механизмами», маяком для выделения которых могут стать НБО. Это даст возможность создания принципиально новой систематики, имеющей и практическое и теоретическое значение. Но для его реализации и выделения специфиче-

ских механизмов формирования для определенных биотипов мультисистемной патологии необходимо формирование единой исследовательской среды с общими мультидисциплинарными подходами.

Конфликт интересов: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00420 А.

Литература / References

1. Незнанов Н.Г. Депрессия и риск развития соматических заболеваний Руководство для врачей. Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов. Москва: Специальное издательство медицинских книг. 2019: 248 с. [Neznanov N.G. Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevanij Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. N.G. Neznanova, G.E. Mazo, A.O. Kibitov. Moskva: Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig. 2019:248. (In Russ.)].
2. Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э., Шляхто Е.В., Смирнов Б.И. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(5):20-26. [Neznanov NG, Kozlova SN, Mazo GE, Shlyakhto NG, Smirnov BI. Comorbidity of depressive disorders and coronary heart disease: general aspects of pathogenesis. Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(5):20-26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20151155120-26
3. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(1):89-96. [Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo GE, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119(1):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911901189
4. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety*. 2009; 26(7):607-611. doi: 10.1002/da.20589
5. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013; 161(6):832-842. doi:10.1111/bjh.12335
6. Baeza-Velasco C, Pailhez G, Bulbena A, Baghdadli A. Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015; 37(1):24-30. doi:10.1016/j.genhosp-2014.10.002
7. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest*. 2017; 18:72-145. doi: 10.1177/1529100617727266
8. Conway CC, Forbes MK, Forbush KT, et al. A Hierarchical Taxonomy of Psychopathology Can Transform Mental Health Research. *Perspect Psychol Sci*. 2019; 14(3):419-436. doi:10.1177/1745691618810696
9. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3, 211, 768 patients and 113, 383, 368 controls. *World Psychiatry*. 2017; 16:163-80. doi: 10.1002/wps.20420
10. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170:324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599
11. Cuthbert BN, Kozak MJ. Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2013; 122(3):928-937. doi:10.1037/a0034028
12. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry*. 2014; 13:27. doi:10.1186/s12991-014-0027-x
13. Dipple KM, McCabe ER. Phenotypes of patients with «simple» Mendelian disorders are complex traits: thresholds, modifiers, and systems dynamics. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(6):1729-1735. doi:10.1086/302938
14. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis*. 2000; 23(1):2-6. doi:10.1023/a:1005685010766
15. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, Davies C., Chae C., Politi P, Borgwardt S., Lawrie SM, Parnas J, McGuire P. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*. 2019; 18(2):192-207. doi: 10.1002/wps.20631
16. Ganesh S, Ahmed P H, Nadella RK, et al. Exome sequencing in families with severe mental illness identifies novel and rare variants in genes implicated in Mendelian neuropsychiatric syndromes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73(1):11-19. doi:10.1111/pcn.12788
17. Herrera PM, Vélez Van Meerbeke A, Bonnot O. Psychiatric Disorders Secondary to Neurometabolic Disorders. *Trastornos psiquiátricos secundarios a enfermedades neurometabólicas*. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018; 47(4):244-251. doi:10.1016/j.rcp.2017.05.004
18. Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affect-

- ing the nervous system. *HandbClin Neurol.* 2013; 113:1827–1836. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6
19. Johnstone EC, Cooling NJ, Frith CD, Crow TJ, Owens DG. Phenomenology of organic and functional psychoses and the overlap between them. *Br J Psychiatry.* 1988; 153:770–776. doi:10.1192/bjp.153.6.770
 20. Kamens SR, Robbins BD, Flanagan EH. Introduction to the Special Issues on Diagnostic Alternatives. *Journal of Humanistic Psychology.* 2017; 57(6):567–572. doi: 10.1177/0022167817701253
 21. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996; 30:17–30.
 22. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24597. doi:10.1371/journal.pone.0024597
 23. Maes M, Leonard B, Fernandez A, et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry.* 2011; 35(3):659–663. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.02.019
 24. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry.* 2018; 17(2):121–122. doi:10.1002/wps.20512
 25. Manouilenko I, Eriksson JM, Humble MB, Bejerot S. Minor physical anomalies in adults with autism spectrum disorder and healthy controls. *Autism Res Treat.* 2014; 2014:743482. doi:10.1155/2014/743482
 26. McAllister-Williams RH, Anderson IM, Finkelmeyer A, et al. and the ADD Study Team. Antidepressant augmentation with metyrapone for treatment-resistant depression (the ADD study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2015; 3(2):117–27. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00436-8
 27. Millon T. Contemporary directions in psychopathology: scientific foundations of the DSM-V and ICD-11/ edited by T. Millon, R.F. Krueger, E. Simonson. NY: The Guilford Press, 2010; 3-97:223–242, 263–275.
 28. Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, et al. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2015; 165(1):103–107. doi:10.1016/j.schres.2015.03.034
 29. National Institute of Mental Health. Sensorimotor Domain Added to the RDoC Framework. January 14, 2019. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/news/science-news/2019/sensorimotor-domain-added-to-the-rdoc-framework.shtml>
 30. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardio-metabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2019; 24(6):776–794. doi:10.1038/s41380-018-0058-9
 31. Reininghaus U, Böhnke JR, Chavez-Baldini UY, Gibbons R, Ivleva E, Clementz BA, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA and Tamminga CA. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry.* 2019; 18(1):67–76. doi: 10.1002/wps.20607
 32. Salloum IM. *Psychiatric Diagnosis: Challenges and Prospects/* edited by Ihsan M. Salloum and Juan E. Mezzich. UK: John Wiley & Son. 2009; 1-29: 187–213, 219–262.
 33. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(5):631–641. doi:10.1007/s10545-007-0661-4
 34. Sidransky E. Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease. *Clin Genet.* 2006; 70(4):275–282. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00688.x
 35. Stegink LD, Koch R, Blaskovics ME, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric heterozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/kg body weight. *Toxicology.* 1981; 20(1):81–90. doi:10.1016/0300-483x(81)90108-6
 36. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry.* 1985; 142(12):1430–1436. doi:10.1176/ajp.142.12.1430
 37. Van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry.* 2016; 15(2):118–24. doi: 10.1002/wps.20310
 38. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull.* 2007; 33(4):886–892. doi:10.1093/schbul/sbm057
 39. Vockley J. Metabolism as a complex genetic trait, a systems biology approach: implications for inborn errors of metabolism and clinical diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(5):619–629. doi:10.1007/s10545-008-1005-8
 40. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007; 89(1–3):72–85. doi:10.1016/j.schres.2006.09.002
 41. Xu T, Chan RC, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24129. doi:10.1371/journal.pone.0024129
 42. Zajecka JM, Fava M, Shelton RC, Barrentine LW, Young P, Papakostas GI. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of l-Methylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2016; 77(5):654–660. doi:10.4088/jcp.15m10181

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: nezn@bekhterev.ru

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант, младший научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Жилыева Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru