



№3 | том 24 | 2022

журнал имени

ISSN 2075-1761

П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





П.В. Морозов  
Ю.В. Быков  
Р.А. Беккер

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Руководство  
для врачей



Морозов Петр Викторович — профессор, д.м.н. (ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва), Генеральный секретарь Всемирной психиатрической ассоциации, член Совета Европейской психиатрической ассоциации. Автор более 260 научных работ и 10 книг, изданных на 9 языках. Награжден медалью Крестовника-Альбрехтера медицинского Университета (2014), Национальной премией «Гармония» (2016).



Быков Юрий Витальевич — врач — психиатр-нарколог, к.м.н., автор более 100 научных статей и 5 монографий в области психиатрии. Преподаватель в Старороссийском государственном медицинском университете.



Беккер Роман Александрович — исследователь в области психиатрии и психофармакологии, популяризатор науки в прикладной доказательной медицине. Соавтор 4 книг и более 90 научных статей по психиатрии в других областях медицины. Master of Psychopharmacology with Distinction по версии Neuroscience Education Institute.

В данной книге детально рассматриваются как теоретические аспекты психофармакологии (история развития разных групп психотропных препаратов и мотивация для каждого этапа их разработки, химическое строение, фармакокинетика и фармакодинамика психотропных лекарств, патофизиология ряда психических расстройств в связке с теоретическими обоснованиями эффективности определенных препаратов при этих расстройствах), так и вопросы прикладной психофармакотерапии (рациональный выбор лекарств, дозировки, режимы дозирования, их совместимость, их эффективность и безопасность при разных психических патологиях с точки зрения доказательной медицины, показания и противопоказания к их назначению, побочные эффекты и способы их предотвращения или минимизации, способы их коррекции, особые указания).

Книга "Практическая психофармакотерапия психических заболеваний (избранные главы): руководство для врачей" рассчитана на широкий круг врачей, использующих в своей практике психотропные препараты или желающих научиться их использованию (не только психиатры). Она также может быть полезной студентам старших курсов медицинских вузов, особенно тем из них, кто намерен избрать своей специальностью психиатрию, наркологию или неврологию.

руководство для врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО

Специальное Издательство  
Медицинских Книг, Россия

АВТОРЫ

Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Артикул: 110437  
ISBN: 978-5-91894-094-5  
Год издания: 2021  
Страниц: 1096  
Переплет: твердый  
Формат, см.: 17.0 x 24.0  
Вес: 1.580 кг  
Категории: Психиатрия, наркология

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина – издание Российского общества психиатров (РОП), рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения. Основан в 1999 году П.В. Морозовым. Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина индексируется в следующих электронных поисковых системах/базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science, Google Scholar



Том 24, №3, 2022 / Vol. 24, No.3, 2022

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
П.В. Морозов, д.м.н., проф.

**EDITOR-IN-CHIEF**  
P.V.Morozov, prof. Dr. Sci.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.  
Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН  
А.В. Андрищенко, д.м.н.  
И.П. Анохина, акад. РАН  
А.Е. Бобров, д.м.н., проф.  
Н.А. Бохан, акад. РАН  
Д.С. Данилов, д.м.н.  
Э.Б. Дубницкая, д.м.н., проф.  
Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН  
М.В. Иванов, д.м.н., проф.  
С.В. Иванов, д.м.н., проф.  
Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.  
В.В. Калинин, д.м.н., проф.  
М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН  
В.Н. Краснов, д.м.н., проф.  
Г.П. Костюк, д.м.н., проф.  
Е.Г. Костюкова, к.м.н.  
В.И. Крылов, д.м.н., проф.  
Н.А. Мазаева, д.м.н., проф.  
В.Э. Медведев, к.м.н., доцент  
М.А. Морозова, д.м.н., проф.  
С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.  
Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.  
С.А. Овсянников, д.м.н., проф.  
А.Б. Смуглевич, акад. РАН  
Н.В. Треушникова, к.м.н.  
Г.М. Усов, д.м.н., проф.  
А.Б. Шмуклер, д.м.н., проф.

**EDITORIAL COUNCIL**

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.  
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS  
A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.  
I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS  
A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.  
N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS  
D.S.Danilov, Dr. Sci.  
E.B.Dubnitskaya, prof. Dr. Sci.  
N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAS  
M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.  
B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.  
V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.  
M.A.Kinkulkin, prof. Assoc. Member RAS  
V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.  
G.P.Kostuk, prof. Dr. Sci.  
E.G.Kostukova, Ph. D.  
V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.  
N.A.Mazaeva, prof. Dr. Sci.  
V.E.Medvedev, Ph. D., Associate Professor  
M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.  
S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.  
N.G.Neznanov, prof. Dr. Sci.  
S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.  
A.B.Smulevich, prof. Member RAS  
N.V.Treushnikova, Ph.D.  
G.M.Usov, prof. Dr. Sci.  
A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**

Председатель – A.Jablensky (Перт)  
С.А. Алтынбеков (Алматы)  
З.Ш. Ашуров (Ташкент)  
Т.И. Галако (Бишкек)  
Н.В. Измайлов (Баку)  
Н.А. Марута (Харьков)  
А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)  
О.А. Скугаревский (Минск)

**INTERNATIONAL COUNCIL**

Н.И. Ходжаева (Ташкент)  
J.Rybakowski (Познань)  
C.Soldatos (Афины)  
D.Moussaoui (Касабланка)  
G.Milavic (Лондон)  
J.Sinzelle (Париж)  
H-J.Moeller (Мюнхен)  
J.Chihai (Кишинев)

E-mail: prof.morozov@gmail.com  
Электронная версия: con-med.ru

**По вопросам рекламы и продвижения:**

COFACTOR  
117292, Москва, ул. Кедрова, д. 21, корп. 1  
info@cofactor.ru  
+7 (495) 255-01-04  
cofactor.ru

Издатель: ИП Морозов П.В.  
Адрес издателя: 119071, Москва, Ленинский пр-т, 16, 15  
Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21  
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.  
Общий тираж: 30 тыс. экз.  
Учредитель: ИП Морозов П.В.  
Издание распространяется бесплатно.  
Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте con-med.ru.  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.  
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены. 2022 г.  
Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
Gannushkin Journal

**СОДЕРЖАНИЕ**

**CONTENT**

**В ФОКУСЕ**

Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжёлое осложнение психофармакотерапии  
Часть I – история, клиника, диагностика  
Ю.В. Быков, Р.А. Беккер 5

**IN FOCUS**

Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy  
Part I – history, clinical phenomenology and diagnosis  
Yu.V. Bykov, R.A. Bekker 5

**ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ**

Суицидальное поведение у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией  
Н.Р. Тулбаева, И.С. Ефремов, Р.Ф. Насырова, У.С. Ефремова, А.Е. Абдрахманова, А.Р. Асадуллин 20

**RESEARCHER – TO THE PRACTICE**

Suicidal behavior in patients with alcohol dependence and comorbid depression  
N.R. Tulbaeva, I.S. Efremov, R.F. Nasyrova, U.S. Efremova, A.E. Abdrakhmanova, A.R. Asadullin 20

Прогнозирование ответа на антидепрессивную терапию на основании параметрической оценки личностных черт  
А.В. Овчинников, Т.И. Вазагаева, Р.В. Ахпаккин 26

Predicting treatment response to antidepressant medication using parametric personality characteristics  
A.V. Ovchinnikov, T.I. Vazagaeva, R.V. Akhupkin 26

**COVID-19**

Постковидный синдром и его лечение: новая роль Сигма-1 рецепторов и флувоксамина (Обзор литературы и описание клинического случая)  
П.В. Морозов, Ю.В. Быков, Р.А. Беккер 33

**COVID-19**

Long COVID and its treatment: new role of Sigma-1 receptors and fluvoxamine (A Literature Review and a Clinical Case)  
P. V. Morozov, Yu.V. Bykov, R.A. Bekker 33

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Применение карипразина в лечении БАП 1 типа  
Т.А. Доде-Ходе 48

**CLINICAL OBSERVATION**

The use of cariprazine in the treatment of type 1 bipolar disorder  
T.A. Dode-Khode 48

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

Перспективы применения и возможные механизмы антидепрессивного действия ботулотоксина  
И.В. Доровских, Т.А. Павлова, О.Р. Орлова, Л.Р. Мингазова 53

**POINT OF VIEW**

Prospects of application and possible mechanisms of antidepressive action of botulinum toxin  
I.V. Dorovskih, T.A. Pavlova, O.R. Orlova, L.R. Mingazova 53

**ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ**

Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: от кротонской до александрийской школы  
Н.Ю. Пятницкий

**HISTORY OF PSYCHIATRY**

The evolution of the theory of disease and mental disorders in antiquity: from Croton School to Alexandrian School  
N.Yu. Pyatnitskiy

**НОВЫЕ КНИГИ**

Деперсонализация и сенестопатии – что о них должен знать психиатр  
П.В. Морозов 66

**NEW BOOKS**

Depersonalization and senestopathies – what a psychiatrist should know about them  
P.V. Morozov 66

Решением ВАК Минобрнауки России журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук





17 июля 2022 года не стало Петра Викторовича Морозова, д. м. н., профессора кафедры психиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессора кафедры психиатрии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Генерального секретаря Всемирной психиатрической ассоциации, Вице-президента Российского общества психиатров, Главного редактора журнала «Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина» и газеты «Дневник психиатра».

Профессор Пётр Викторович Морозов родился в семье потомственных врачей: его отец Виктор Михайлович Морозов был психиатром, членом корреспондентом АМН СССР, а дед Михаил Акимович Морозов – известным советским вирусологом, академиком АМН СССР.

В 1971 году Пётр Викторович окончил Второй мединститут и поступил в НЦПЗ РАН, где прошел путь от ординатора до руководителя отдела. В 1977 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1991 году – докторскую диссертацию «Клинико-биологические международные исследования

проблемы классификации психических заболеваний». С 1994 г. по настоящее время работал профессором кафедры психиатрии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Профессор Морозов – основатель и главный редактор Журнала имени П. Б. Ганнушкина «Психиатрия и психофармакотерапия», автор 10 книг и более 250 отечественных и зарубежных публикаций, изданных на 9 языках. Работал в Секретариате ВОЗ, где возглавлял Программу по биологической психиатрии и психофармакологии, автор оригинальной методологии многоцентровых международных исследований в психиатрии, издатель и соавтор коллективной монографии о вирусной гипотезе этиологии психических заболеваний.

Пётр Викторович сделал выдающуюся международную карьеру, много лет достойно представляя нашу страну в авторитетных глобальных организациях в области психиатрии. В разные годы профессор являлся представителем WPA по Восточной Европе, послом ECNP в России, экспертом Совета Европы, членом Совета европейской психиатрической ассоциации, куратором Академии ВПА-Сервье для молодых ученых СНГ, издателем и членом редколлегии ряда зарубежных изданий.

В 2020 году профессор Морозов был избран Генеральным Секретарем Всемирной психиатрической ассоциации.

В течение многих лет П.В. Морозов вел активную работу в рамках Российского общества психиатров. В 2012–2015 гг. он был председателем комиссии по работе с молодыми учеными РОП, а с 2015 г. является вице-президентом Российского общества психиатров, сосредоточившись на реализации различных проектов международного сотрудничества РОП и зарубежных психиатрических общественных ассоциаций.

Особое внимание Петр Викторович уделял проектам, направленным на привлечение молодого поколения в профессию. С 1979 года он являлся бессменным председателем Оргкомитета суздальских школ молодых психиатров, в серии «Библиотека Союза охраны психического здоровья» ИД «Городец» вышел ряд его книг («Выдающиеся психиатры XX века», «Титаны психиатрии XX столетия», «Антология избранных текстов отечественных психиатров»), адресованных в первую очередь молодым специалистам.

Пётр Викторович пользовался заслуженным авторитетом отечественного и зарубежного профессионального сообщества. Он награжден знаком «Отличник здравоохранения», медалью Крепелина – Альцгеймера Мюнхенского университета «За научные достижения и лечение больных», общественной премией «Гармония» – за особые заслуги в сфере охраны психического здоровья, в номинации «За вклад в науку, образование и просвещение».

*Светлая память профессору, учителю, наставнику, другу, отцу и дедушке  
навсегда останется в наших сердцах!*

# Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжёлое осложнение психофармакотерапии

## Часть I – история, клиника, диагностика

Ю.В. Быков<sup>1</sup>, Р.А. Беккер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

<sup>2</sup> Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева.

### Резюме

Тардивные (поздние) двигательные расстройства — это обобщённое название специфических двигательных феноменов, которые могут развиваться при длительном приёме ряда психотропных препаратов (прежде всего антипсихотиков, но также и некоторых антидепрессантов и других препаратов), а также некоторых других (формально не относящихся к психотропным) препаратов, обладающих прямой или косвенной антидофаминергической активностью. Тардивные двигательные расстройства проявляются длительными, стойкими, трудно обратимыми, или даже полностью необратимыми двигательными нарушениями. Они часто приводят к выраженной инвалидизации, социальной стигматизации и дискриминации пациентов. Кроме того, развитие тардивных двигательных синдромов статистически коррелирует с развитием резистентности к психотропным препаратам, а также с развитием тардивных психопатологических синдромов, в частности, так называемых тардивных психозов («психозов гиперчувствительности дофаминергических рецепторов»). В первой части данной статьи мы подробно описываем историю вопроса, клиническую симптоматику и феноменологию тардивных двигательных расстройств, классификацию их разновидностей, их эпидемиологию, диагностику и дифференциальную диагностику. Мы также показываем, почему для России и стран СНГ эта проблема более актуальна, чем для стран Запада. Во второй части данной статьи будут рассмотрены различные гипотезы патогенеза этих расстройств, а в третьей — методы их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** тардивные двигательные расстройства, тардивные психопатологические синдромы, поздняя дискинезия, поздний психоз гиперчувствительности, психофармакотерапия, антипсихотик, антидепрессант, терапевтическая резистентность, VMAT2 ингибитор.

**Для цитирования:** Ю.В. Быков, Р.А. Беккер. Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжёлое осложнение психофармакотерапии. Часть I – история, клиника, диагностика. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 5–19.

## Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy

### Part I – history, clinical phenomenology and diagnosis

Yu.V. Bykov<sup>1</sup>, R.A. Bekker<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation, Stavropol, str. Mira, 310, PO 355017.

<sup>2</sup> Ben-Gurion University at Negev, Israel, Beer-Sheba, PO 8410501.

### Abstract

Tardive movement disorders are a generic name for several different iatrogenic movement disorders that can develop with prolonged use of some psychotropic drugs (primarily antipsychotics, but also some antidepressants and others), as well as with prolonged use of some other drugs, which are not considered to belong to the psychotropic drug class, but nevertheless still possess some direct or indirect antidopaminergic activity. Tardive movement disorders, by definition, are long-term, persistent, difficult to reverse, often completely irreversible movement disorders. The development of tardive movement disorders often leads to severe disability, social stigmatization and discrimination against patients. In addition, the development of tardive movement disorders is statistically correlated with the development of resistance to psychotropic drugs and also with the development of several tardive psychopathological syndromes, including tardive psychoses («psychoses of dopamine receptor hypersensitivity»). In the first part of this article, we describe in detail the history, clinical features, symptoms and manifestations of tardive movement disorders, the classification of their varieties, their epidemiology. We also show that the problem of tardive movement disorders is much more prevalent in today's Russia and other post-Soviet countries than in Western countries, and why it is so. In the second part of this same article we will thoroughly review the various hypotheses regarding the pathophysiology of these movement disorders. In the third part of this article we will discuss the various methods of prophylaxis and treatment of such disorders, and the available evidence base for their safety and effectiveness.

**Keywords:** tardive movement disorders, tardive psychopathological syndromes, tardive dyskinesia, tardive psychosis, psychopharmacotherapy, antipsychotic, antidepressant, treatment resistance, VMAT2 inhibitor.

**For citation:** Yu.V. Bykov, R.A. Bekker. Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy. Part I – history, clinical phenomenology and diagnosis. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 5–19.

### Введение

#### (Общие исторические сведения)

Тардивные, или поздние, двигательные расстройства (англ. *tardive movement disorders*) – это группа специфических двигательных расстройств (*group of specific movement disorders*), которые могут возникнуть de novo как ятрогенное осложнение при длительном применении некоторых лекарственных препаратов, прежде всего – антипсихотиков, некоторых антидепрессантов или других веществ с прямой или косвенной антидофаминергической активностью [1].

Разнообразные спонтанно возникающие (не ятрогенной природы) специфические двигательные феномены, внешне сходные с теми, которые могут наблюдаться при различных тардивных двигательных расстройствах (например, дискинезии, хорея, атетоз, спонтанная акатизия, син-

дром Туретта и другие тики, тремор и др.), были известны и описаны задолго до того, как были впервые описаны аналогичные феномены при тардивных двигательных расстройствах. Однако ни учёным, ни практикующим врачам долгое время не было известно, что длительное лечение некоторыми психотропными препаратами (особенно антипсихотиками и некоторыми антидепрессантами) тоже может вызывать подобные двигательные расстройства [1].

Вполне логично, что первые описания специфических двигательных феноменов, свойственных тардивным двигательным расстройствам, не могли появиться в научной литературе ранее конца 1950-х годов, то есть – ранее изборождения первых антипсихотиков и антидепрессантов, накопления нескольких лет опыта их клинического применения, ранее зарождения самой науки психофармакологии, и связанного с этим широкого внедрения психофар-

макотерапии в психиатрии – то есть, раньше внедрения метода лечения психических заболеваний с помощью применения психотропных средств [1].

Действительно, исторически первое сообщение о возникновении у пациента, длительное время получавшего исторически первый фенотиазиновый антипсихотик хлорпромазин (в том конкретном случае – под торговым названием *Megaphen*), стереотипных непроизвольных движений мышц лица и рта (которые, по сегодняшней классификации тардивных двигательных расстройств, расценивались бы как орофациальные тардивные дискинезии) было опубликовано Дж. Шонекером ещё в 1957 году. При этом автор использовал для описания этого феномена термин «пароксизмальные дискинезии» (*paroxysmal dyskinesias*) [2].

Современный же термин «тардивная дискинезия» (*tardive dyskinesia*), описывающий одну из «классических» форм тардивных двигательных расстройств, был впервые предложен для описания этого тяжёлого осложнения от длительного лечения психотропными препаратами А. Фарби в 1964 году. При этом, вводя данный термин в научный обиход, А. Фарби желал подчеркнуть как «поздний», отсроченный характер этого осложнения, значительную задержку во времени между началом лечения причинным (провоцирующим) препаратом, и появлением первых признаков развития этого осложнения, то есть первых аномальных движений, так и замедленный, плавный, хореоформный или атетоидный («тардивный») характер этих аномальных движений в типичных случаях [3].

Предложенный А. Фарби для описания этого двигательного нарушения термин «тардивная дискинезия», как и введённый ранее П. Деникером термин «острая дискинезия», является составным. Поэтому понять его смысл невозможно без чёткого понимания смысла составляющих его терминов. В этом термине понятие «дискинезия» относится к непроизвольным, неконтролируемым мышечным движениям. Эти движения могут быть разнообразными по своему характеру, могут возникать в разных частях тела и значительно варьироваться по своей интенсивности, от лёгкого тремора или ограниченного и редко возникающего тика небольшой группы мышц, до неконтролируемых движений, вовлекающих всё тело [4].

Однако мы хотим ещё раз подчеркнуть, что предложенный А. Фарби в 1964 году для описания этого двигательного нарушения англоязычный термин *tardive dyskinesia*, в отличие от нередко используемого в русскоязычных текстах перевода «поздняя дискинезия», содержит ещё один оттенок смысла, который утрачивается при таком переводе. А именно, он содержит указание не только на позднее, отсроченное возникновение этой формы дискинезий при лечении психотропными лекарствами, в отличие от раннего возникновения острых дискинезий, но и на своеобразный замедленный, плавный, хореоформный или атетоидный («тардивный») характер дискинетических движений в типичных случаях этого двигательного расстройства. Именно ради подчёркивания этой особенности в английском языке эта форма дискинезий называется *tardive dyskinesias*, а не *late dyskinesias* [1].

Чтобы сохранить этот важный смысловой оттенок термина, ряд русскоязычных авторов пользуется вместо термина «поздняя дискинезия» и аналогичных («поздняя дистония», «поздняя акатизия», «поздняя хорей», «поздний психоз гиперчувствительности», «поздняя дисфория») – буквальной калькой с английского – прилагательным «тардивный» к соответствующим существительным (то есть «тардивная дискинезия», «тардивная дистония»,

«тардивная акатизия», «тардивная хорей», «тардивный психоз гиперчувствительности», «тардивная дисфория») [5]. Будем следовать этому правилу, с целью максимально точной передачи смысла термина, и мы.

Несмотря на то, что первые описания тардивных двигательных расстройств, вызванных длительным лечением психотропными препаратами, появились ещё в конце 1950-х годов, долгое время эта проблема не привлекала сколько-нибудь существенного внимания ни среди практикующих клиницистов, ни среди учёных, ни среди широкой общественности, юристов, политиков и правозащитников. Широкое общественное внимание к этой проблеме было впервые привлечено только в середине и конце 1970-х годов, когда на волне роста активности антипсихиатрического движения и различных групп активистов, борющихся за права психиатрических пациентов, было показано, сколь тяжёлые и инвалидизирующие последствия для пациентов может иметь развитие у них тардивных двигательных расстройств [1].

Именно в ту эпоху, в 1970-е годы, в США состоялось несколько громких судебных процессов, инициированных самими пострадавшими от развития тардивных двигательных расстройств пациентами либо их родственниками, или выступавшими от имени пациентов организациями и группами, защищавшими их права, против фармацевтических компаний и врачей, по обвинениям в «сокрытии или преуменьшении риска развития этого тяжёлого осложнения», «намеренном причинении вреда». Во многих подобных случаях судебные иски приводили к наложению значительных штрафов на фармацевтические компании или к досудебным соглашениям о выплате значительных финансовых компенсаций пострадавшим пациентам [1].

Только после этих громких событий внимание учёных и врачей-практиков было, наконец, привлечено к более ранним публикациям, накапливавшимся с конца 1950-х и в течение 1960-х и начала 1970-х, которые описывали возникновение тардивных двигательных расстройств после длительного лечения психотропными препаратами (прежде всего антипсихотиками и антидепрессантами). Интересно, что даже после этих громких судебных скандалов, некоторые весьма известные психиатры, например, Н. Кляйн, в течение нескольких лет отрицали в принципе саму возможность того, что лечение психотропными препаратами (в частности, антипсихотиками и антидепрессантами) способно вызывать тардивные двигательные расстройства, указывая, что у некоторых пациентов с шизофренией или с аффективными расстройствами подобные хореоформные и атетоидные движения наблюдаются ещё до начала всякого лечения (и это действительно так) [1, 6].

Однако позднее, несколько лет спустя, Н. Кляйн не только публично признал свою ошибку (то есть, то, что длительное лечение психотропными препаратами действительно может вызывать тардивные двигательные расстройства), но и многое сделал для того, чтобы уменьшить в будущем, у следующих поколений пациентов, вероятность развития этого тяжёлого осложнения, активно пропагандируя умеренность и сдержанность в дозировках антипсихотиков и антидепрессантов (вопреки своим же предыдущим высказываниям – Н. Кляйн, в отличие от Ж. Деле и П. Деникера, долгое время был апологетом лечения высокими дозами антипсихотиков и антидепрессантов), методов «лекарственных каникул», осторожность при принятии решения о переводе пациента на пролонгированные формы антипсихотиков (опять-таки вопреки своей предшествующей активной пропаганде этого мето-



да лечения), а также более широкое применение в психиатрии клозапина, резерпина и электросудорожной терапии (ЭСТ), которые не только сами не вызывают тардивных двигательных нарушений, но и помогают лечить уже развившиеся тардивные двигательные нарушения [1, 6].

В историческом плане также интересно отметить, что открытие различных аспектов экстрапирамидного синдрома, возникающего при лечении антипсихотиками, вообще происходило неравномерно и неодновременно. Так, уже во времена начала применения хлорпромазина и других низкопотентных антипсихотиков, были известны и описаны в литературе лекарственный паркинсонизм и акатизия. Но феномен возникающих в начале лечения антипсихотиками или при резком повышении их доз острых дискинезий и острых дистонических реакций был практически неизвестен до появления высокопотентных и более селективных по отношению к D2 рецепторам препаратов, таких, как галоперидол, трифлуоперазин и др. [1].

Феномен же тардивных двигательных расстройств был открыт и описан ещё позже, только в конце 1950-х годов. А большая клиническая и социально-экономическая важность тардивных двигательных расстройств, значительный инвалидизирующий потенциал этих осложнений и их потенциальная необратимость были осознаны лишь почти 20 лет спустя от первых описаний в литературе – в 1970-х годах [1].

Прилагательное-квалификатор «тардивные» в составном термине «тардивные двигательные расстройства» и в его вариациях обозначает отсроченное, замедленное (спустя многие недели, а чаще – месяцы или годы) возникновение этих осложнений при лечении психотропными лекарствами. Таким образом, эти термины противопоставляются терминам «острая дискинезия», «острая дистония», «острая акатизия», которые обозначают раннее (в начале терапии или при резком повышении дозы) возникновение соответствующих двигательных нарушений (дискинезий, дистоний или акатизии) при приёме психотропных лекарств [7].

### **Клинические проявления тардивных двигательных расстройств**

Наиболее частыми и типичными внешними проявлениями тардивных двигательных расстройств являются медленные произвольные хореоформные или атетоидные движения лица, губ, языка, туловища или конечностей (особенно дистальных концов конечностей – кистей и/или ступней), представляющие собой так называемую «классическую» форму тардивной дискинезии [4].

Однако внешние проявления тардивных двигательных расстройств, на самом деле, гораздо многообразнее. В частности, среди характерных для тардивных двигательных расстройств аномальных произвольных движений часто встречаются такие, как стереотипное высовывание языка, стереотипное покусывание или облизывание губ, стереотипное гримасничанье, стереотипные жевательные движения, стереотипное сморщивание лица или лба, орфациальный тремор («кроличий рот»), стереотипные движения пальцев, напоминающие игру на пианино или счёт монет, стереотипное сгибание и разгибание лодыжек, кистей или пальцев рук либо стоп, нерегулярное дыхание (периодические задержки дыхания и затем резкие глубокие вдохи), а также разнообразные вокализации, напоминающие вокализации у пациентов с синдромом Туретта [7].

Кроме того, в рамках тардивных двигательных нарушений также могут наблюдаться своеобразные «приплясывания», «притопывания», или, например, «танцевальные»

или «дразнящие» движения таза и бедёр, напоминающие «соблазнительную походку» [8].

Другие описанные в литературе тардивные двигательные расстройства включают в себя тардивную акатизию, тардивную дистонию (стереотипное напряжение и застывание мышц в некоем фиксированном положении, в отличие от типичных тардивных дискинезий, которые представляют собой двигательные акты, а не акты тонического напряжения мышц), буккальную стереотипию (стереотипное надувание щёк), тардивную миоклонию (непроизвольные подёргивания различных групп мышц), лекарственно индуцированную тардивную хорею, тардивные тики или лекарственно индуцированный тардивный Туретт-подобный синдром, а также различные другие аномальные произвольные движения, возникновение которых связано с длительным применением психотропных лекарств, прежде всего антипсихотиков и некоторых антидепрессантов [9].

Из-за такого разнообразия внешних проявлений тардивных двигательных расстройств, в некоторых случаях эти осложнения длительного психотропного лечения ошибочно принимают за «манерность», «манерничанье», или за вычурные позы и вычурные движения, свойственные многим пациентам с шизофренией, особенно с кататонической или гебефренической формой шизофрении, или же неверно расценивают как проявления коморбидного с основным заболеванием тикозного расстройства или синдрома Туретта (что особенно часто бывает в тех случаях, когда антипсихотик, вызвавший развитие тардивных двигательных расстройств, изначально применялся в комплексном лечении обсессивно-компульсивного расстройства или других расстройств обсессивно-компульсивного спектра, которые действительно часто бывают коморбидны с тикозными расстройствами или синдромом Туретта) [8].

В отличие от острой акатизии, острых дистоний и острых дискинезий, которые часто сопровождаются сильным «эндогенным» (то есть, имманентно присущим самому этому двигательному феномену) страхом, тревогой, беспокойством, психомоторным возбуждением (в случае острых дистоний и острых дискинезий – вплоть до ужаса или панических атак), и, кроме того, могут сильно психологически пугать пациента (то есть давать реактивные, психогенные страх, тревогу и беспокойство), тардивные двигательные нарушения обычно не имеют яркой аффективной окраски, и могут вообще её не иметь [8].

В силу этого, при небольшой выраженности тардивных двигательных нарушений, или при значительно выраженных когнитивных нарушениях, сниженной критичности к своему состоянию и поведению, сам пациент может вообще не замечать этих двигательных нарушений (хотя они могут быть хорошо заметны со стороны), либо может не придавать им значения, не испытывать беспокойства и тревоги по поводу их наличия [8].

Для тардивных двигательных нарушений характерно их усиление при беспокойстве, волнении, стрессе, уменьшение в спокойном состоянии, и полное исчезновение во время сна. Хотя тардивные двигательные расстройства проявляются произвольными двигательными актами, эти движения обычно могут быть на короткое время (например, минуты, часы) сдержаны или подавлены сознательным усилием воли пациента [8].

Вместе с тем, весьма характерно, что после некоторого периода такого сдерживания или подавления, тардивные двигательные нарушения возвращаются в усиленной, гипертрофированной, иногда даже гротескной форме, как

бы компенсирова период их сознательного подавления или сдерживания. Кроме того, пациенты, страдающие тардивными двигательными синдромами, иногда описывают, что в период сознательного их подавления у них, так же как у пациентов, страдающих синдромом Туретта или другими тикозными расстройствами, возникает своеобразное «неудержимое внутреннее стремление или давление» совершить определённое характерное движение, своеобразная «двигательная почесуха», сопровождающаяся усилением тревоги, беспокойства или внутреннего напряжения. Эта тревога, беспокойство или внутреннее напряжение «отпускают» пациента, высвобождаются, после того, как он позволит себе вновь совершать эти непроизвольные, ранее подавлявшиеся, движения [8].

Чаще всего развитие тардивных двигательных расстройств наблюдается у пациентов, уже длительное время получающих (или уже ранее длительно получавших) лечение теми или иными препаратами с прямой или косвенной антидофаминергической активностью, в первую очередь, конечно, антипсихотиками (особенно – высокопотентными типичными антипсихотиками), особенно при высоких среднесуточных и кумулятивных за текущий курс лечения и за всю жизнь дозах этих препаратов. Однако важно знать, что развитие тардивных двигательных синдромов могут вызывать не только антипсихотики, но и препараты из других фармакологических групп (например, некоторые антидепрессанты), и в том числе – препараты, формально не относящиеся к психотропным, но обладающие прямой или косвенной антидофаминергической активностью, например, такие, как циннаризин, метоклопрамид или прометазин [4].

Последняя, пятая редакция Диагностического и статистического руководства по психическим и поведенческим расстройствам (DSM-5), изданная Американской психиатрической ассоциацией в 2013 году, определяет тардивные двигательные расстройства, как ятрогенные (лекарственно индуцированные) расстройства, которые проявляются стойкими двигательными нарушениями, сохраняющимися, несмотря на прекращение приёма причинного препарата или снижение его дозы [4, 9, 10].

Согласно диагностическим критериям DSM-5, для постановки диагноза той или иной формы тардивного двигательного расстройства (*tardive movement disorder*) необходимо, чтобы симптомы этого расстройства (то есть аномальные непроизвольные движения) впервые возникли после как минимум 3 месяцев приёма причинного препарата, и чтобы они имели стойкий характер, то есть сохранялись в течение как минимум 1 месяца после прекращения его приёма [4, 9, 10].

Диагностический критерий возникновения после длительного (не менее 3 месяцев) воздействия причинного препарата позволяет отличать тардивные двигательные расстройства от острых двигательных расстройств (острых дискинезий, острых дистоний, острой акатизии), которые возникают в ранние сроки (менее 3 месяцев) от начала лечения причинным препаратом, чаще всего в первые дни и недели лечения им, и затем спонтанно проходят, перестают возникать на фоне продолжения лечения [8].

А диагностический критерий стойкости двигательных расстройств (критерий их сохранения в течение 1 месяца и более после отмены причинного препарата) позволяет отличать тардивные двигательные расстройства от так называемых «двигательных расстройств отмены» («акатизии отмены», «дискинезий отмены», «дистонических реакций отмены»), которые могут возникать вскоре после отмены или резкого снижения дозы антипсихотика или дру-

гого препарата с антидофаминергической активностью (например, метоклопрамид, прометазин, амоксапин и др.), и являются частью общего синдрома отмены этих препаратов. В отличие от стойких, и часто необратимых, тардивных двигательных нарушений, «двигательные нарушения отмены» носят кратковременный, преходящий и полностью обратимый характер, и обычно полностью проходят в течение 1 месяца (или даже менее) после полной отмены причинного препарата [8].

Таким образом, благодаря этим двум временным ограничениям (с одной стороны – позднее, отсроченное, после минимум 3 месяцев лечения причинным препаратом, возникновение аномальных непроизвольных движений, а с другой – их стойкий, непреходящий характер в течение как минимум 1 месяца после отмены причинного препарата) – ни острые двигательные нарушения (острая акатизия, острые дискинезии, острые дистонии в начале психотропной терапии), ни «двигательные нарушения отмены» («акатизия отмены», «дискинезии отмены», «дистонические реакции отмены») обычно не попадают под формальные диагностические критерии DSM-5 для тардивных двигательных расстройств. Это облегчает дифференциальную диагностику тардивных двигательных расстройств от вышеупомянутых двух других форм ятрогенных двигательных расстройств, связанных с лечением психотропными препаратами [8].

Вместе с тем, важно понимать, что формальные диагностические критерии DSM-5 для диагностики тардивных двигательных расстройств задают лишь ориентиры, но не абсолютно жёсткие рамки. В частности, несмотря на то, что эти критерии требуют не менее 3 месяцев предшествующего лечения причинным препаратом (обычно – антипсихотиком), для того, чтобы было возможным поставить диагноз «тардивного двигательного расстройства» на некое имеющееся у пациента двигательное нарушение – в действительности в литературе описаны редкие идиосинкразические случаи возникновения стойких, необратимых тардивных двигательных расстройств и после менее длительного лечения психотропными препаратами, особенно у пожилых пациентов (минимальный из зарегистрированных в литературе сроков возникновения тардивных двигательных расстройств на фоне психотропной терапии у пожилых пациентов составляет всего 2 недели) [8].

Грань между тардивными двигательными расстройствами и «двигательными расстройствами отмены» – тоже на самом деле достаточно условна и нечётка. В частности, хотя тардивные двигательные расстройства, в отличие от «двигательных расстройств отмены», обычно рассматриваются как стойкие, необратимые двигательные нарушения, процент спонтанных ремиссий при них отнюдь не равен нулю. У достаточно большого процента пациентов с совершенно очевидными тардивными двигательными расстройствами, при длительном (многие месяцы и годы) воздержании от дальнейшего приёма антипсихотиков или других блокаторов D2 рецепторов, происходит постепенное смягчение симптоматики тардивных двигательных расстройств, иногда вплоть до их полного исчезновения. После 5 лет воздержания от дальнейшего приёма антипсихотиков или других блокаторов D2 рецепторов процент спонтанных полных или частичных ремиссий при тардивных двигательных расстройствах составляет около 15%. То есть в случае конкретно этих пациентов – имеющихся у них двигательные расстройства, несмотря на их очевидно «тардивный» характер, оказываются по крайней мере частично, а иногда даже и полностью обратимыми, хотя и очень медленно [8].



С другой же стороны, «двигательные расстройства отмены» (акатизия отмены, дискинезии отмены, дистонические реакции отмены), которые обычно проходят в течение 1 месяца после отмены причинного препарата, порой оказываются необычно стойкими (хотя и преходящими в итоге), и могут быть ошибочно приняты за аналогичные тардивные двигательные расстройства (тардивную акатизию, тардивную дистонию, тардивную дискинезию), если их длительность превышает 1 месяц. Между тем, описаны случаи длительных, до 3-6 месяцев, двигательных расстройств отмены (акатизии отмены и дискинезий отмены), а также длительного (тоже до 3-6 месяцев) сохранения лекарственного паркинсонизма после отмены психотропных препаратов, особенно опять-таки у пожилых людей [8, 11, 12].

### **Классификация разновидностей тардивных двигательных расстройств**

#### *Классическая форма тардивной дискинезии (тардивная стереотипия)*

Эта форма тардивной дискинезии проявляется непровольными стереотипными движениями околооротовых мышц, мышц языка и щёк, например, такими, как стереотипное облизывание или покусывание губ, дрожание околооротовых мышц (периоральный тремор, «кроличий рот»), стереотипные жевательные движения, стереотипное гримасничанье, например, стереотипное надувание щёк или вытягивание губ трубочкой, стереотипные движения языка (например, его навязчивое высовывание, или навязчивое подпирание языком то одной щеки, то другой). Эту форму тардивной дискинезии часто называют оро-букко-глоссальной или орофациальной дискинезией (или, например, оро-буккальной, букко-глоссальной, и т. д. дискинезией, в зависимости от того, какие конкретно из этих трёх типичных областей вовлечены), или же оро-букко-глоссальной или орофациальной стереотипией [13].

У пациентов с классической формой тардивной дискинезии также часто наблюдаются стереотипные движения в конечностях (прежде всего в их дистальных концах), или стереотипные движения туловища и/или таза. Однако оро-букко-глоссальная стереотипия остаётся наиболее часто наблюдаемым клиническим феноменом при этой форме тардивной дискинезии. Она также нередко выступает на первый план даже при наличии её сочетания со стереотипиями или дискинезиями в конечностях, в туловище и/или в тазу [14].

Кроме того, иногда «классическая» форма тардивной дискинезии может вовлекать также мышцы верхних дыхательных путей (мягкого нёба, глотки, гортани, голосовых связок), мышцы грудной клетки и диафрагмы, участвующие в осуществлении актов дыхания и глотания. Это может вызывать такие симптомы, как одышка, стридор, заикание или прерывание потока речи, нарушения глотания (дисфагия), поперхивание слюной, парадоксальное дыхание и другие респираторные симптомы, подобные тем, которые наблюдаются у некоторых пациентов с острыми дискинезиями или острыми дистоническими реакциями. Эту совокупность симптомов определяют как «дистоническую дизрегуляцию акта дыхания и/или акта глотания» [15].

При вовлечении в дискинезию дыхательных мышц, которое нередко наблюдается у пациентов с «классической» формой тардивной дискинезии, также может наблюдаться нарушение акта дыхания в форме периодического или парадоксального дыхания, сопровождающегося чередованием эпизодов гиповентиляции, нормовентиляции и ги-

первентиляции, а также слышимыми на расстоянии дыхательными шумами [16].

Вовлечение в дискинезию дыхательных и/или глотательных мышц при этой форме тардивной дискинезии может быть опасным для жизни (например, вследствие риска аспирации при нарушении глотания, или вследствие асфиксии при дистоническом ларингоспазме). Эта опасность не менее реальна, чем при аналогичного характера острых дискинезиях и острых дистонических реакциях с вовлечением дыхательных и/или глотательных мышц [15].

#### *Тардивная акатизия*

Тардивная акатизия проявляется прежде всего чувством тревоги, внутреннего напряжения и беспокойства (психический компонент акатизии), в сочетании со стойким внутренним ощущением постоянной потребности в движении тела или некоторых частей тела, на короткое время удовлетворяемой совершением этого движения, ощущением неудобства от длительного сохранения одной и той же позы или одного и того же положения части тела (сенсорный компонент акатизии), порой вплоть до описаний пациентами этих ощущений как «выкручивания, выворачивания суставов или мышц», «нестерпимого двигательного зуда», «ползания мурашек или других насекомых глубоко под кожей» [17, 18].

Моторный компонент тардивной акатизии обычно вовлекает в первую очередь мышцы нижних конечностей (но не самые дистальные их концы, как при «классической» тардивной дискинезии ступней). Он обычно проявляется такими повторяющимися стереотипными движениями, как стереотипное покачивание или ёрзание в кресле или на стуле, стереотипное скрещивание и раскрещивание ног при сидении, стереотипное переминание с ноги на ногу (перенос веса с одной ноги на другую) при стоянии, стереотипная ходьба по кругу или из угла в угол комнаты, стереотипное касание лица или волос, стереотипное почёсывание (обычно бёдер и/или голеней, как наиболее подверженных «двигательному зуду»). Эти движения приносят кратковременное облегчение внутреннего напряжения, беспокойства и тревоги, а также кратковременное уменьшение сенсорных ощущений «потребности в движении», «неудобства в одной позе», а затем повторяются [14, 18].

Однако моторные проявления тардивной акатизии, так же как и в случаях острой (ранней) акатизии или «акатизии отмены», на самом деле могут быть очень разнообразными, и могут даже быть атипичными. В частности, описаны случаи односторонней акатизии (только в одной половине тела), случаи изолированной акатизии определённых групп мышц, например, затылочных (в форме навязчивого покачивания головой) и т. п. За более подробной информацией об этом мы отсылаем читателя к нашему предыдущему подробному обзору, посвящённому акатизии [18].

При тардивной акатизии могут наблюдаться также навязчивые стереотипные вокализации, например, стоны, хрюканье или покашливание. Не вполне понятно, являются ли они истинными вокальными тиками (как при тардивном Туретт-подобном синдроме), или отражают психоэмоциональный дискомфорт и страдание пациента, связанные с наличием у него акатизии, или же являются проявлением акатизивной «потребности в движении», распространявшейся и на голосовые связки и мышцы глотки и гортани [14].

Стереотипные движения конечностей, таза и/или туловища, наблюдаемые у пациентов, страдающих тардивной акатизией, иногда очень напоминают аналогичные стереотипии в конечностях, туловище и/или тазу у пациентов,

страдающих «классической» формой тардивной дискинезии. Дифференциальной диагностике помогает, во-первых, то, что при «классической» тардивной дискинезии (то есть при тардивной стереотипии) отсутствуют сенсорная и психическая (аффективная) составляющая. То есть тардивные стереотипии, в отличие от тардивной акатизии, не сопровождаются чувством тревоги, беспокойства, внутреннего напряжения, ощущением внутренней потребности в движении, ощущением неудобства от длительного сохранения одной и той же позы (если только не пытаться подавить стереотипии усилием воли). Субъективный дискомфорт пациенту в этих случаях обычно доставляет не сама по себе тардивная стереотипия, а связанные с ней проблемы, такие, как восприятие окружающими этого явления, или нарушения акта глотания, или сложности с совершением определённых двигательных актов в быту или на работе, при возникновении в эти моменты мешающей дискинезии [14, 18].

Вторым аспектом, который может помочь в дифференциальной диагностике тардивной акатизии и тардивной стереотипии, является то, что при тардивной стереотипии наиболее типично вовлечение в первую очередь самых дистальных групп мышц (например, кистей и/или ступней в случае конечностей), и обычно нет преференциального вовлечения именно нижних конечностей, а при тардивной акатизии – наиболее типично вовлечение в первую очередь проксимальных групп мышц именно нижних конечностей (бедёр, голеней), а также распространение акатизии по мере усиления её тяжести «снизу вверх» – с нижних конечностей на таз, затем на туловище, грудь, верхние конечности и шею [14, 18].

От ранней акатизии тардивную акатизию помогают отличить не только время её возникновения (спустя несколько месяцев или лет от начала психофармакотерапии, а не в первые часы, дни и недели после её начала), но и некоторые особенности её ответа на фармакотерапию (минимальный эффект или полное отсутствие антиакатизивного эффекта, а иногда даже парадоксальное ухудшение от применения при ней корректоров из числа центральных М-холиноблокаторов, типа тригексифенидила, биперидена – подобно тому, как М-холиноблокаторы ухудшают течение других видов тардивной дискинезии, и в противоположность некоторому улучшению, которое эти препараты могут давать при острой, ранней акатизии, уступая, однако, по эффективности β-адреноблокаторам и бензодиазепиновым транквилизаторам) [14, 18].

От «акатизии отмены» тардивную акатизию отличает то, что она, в отличие от акатизии отмены, оказывается стойкой, и не проходит самостоятельно спустя 3-6 и более месяцев после прекращения психофармакотерапии. Как легко увидеть, различие между «акатизией отмены» и тардивной акатизией проводится на основании того же критерия, на основании которого проводится различие между дискинезиями отмены и тардивной дискинезией, или между дистоническими реакциями отмены и тардивной дистонией [14, 18].

#### **Тардивная дистония**

В отличие от «классических» тардивных дискинезий (тардивных стереотипий), которые представляют собой стереотипные повторяющиеся движения, тардивная дистония представляет собой стереотипное «застывание» или фиксацию в определённом положении на десятки секунд, минуты или десятки минут, а иногда даже на многие часы или дни, определённой мышцы, группы мышц, целого сегмента тела, одной половины тела или даже всего те-

ла, сопровождающееся сильным тоническим напряжением вовлечённых мышц или групп мышц [19].

В соответствии с этим определением, тардивная дистония может быть фокальной (наиболее типична орофациальная дистония, вовлекающая нижнюю челюсть, язык и мышцы лица, а также глазодвигательные мышцы, например, в виде стойкого закатывания или стойкого отведения глаз в одну сторону («окулогирный криз»), в виде застывшей гримасы, открытого рта или длительно высунутого, а не периодически высовываемого, языка; вторая по частоте форма – краниоцервикальная дистония, например, в виде запрокидывания головы назад и последующей её жёсткой фиксации в этом положении, или в виде тардивной кривошеи), сегментарной (например, тардивная торакальная дистония – «грудь колесом»), односторонней (в некотором определённом положении застывает левая или правая половина тела), и даже генерализованной (тардивный генерализованный опистотонус или, наоборот, принятие «позы эмбриона» и т. п.) [19].

Тардивная дистония по своим внешним проявлениям очень напоминает идиопатические дистонии (например, идиопатическую спастическую кривошею) у пациентов, никогда не получавших психофармакотерапии. Иногда тардивную дистонию ошибочно путают с «манерничаньем» или с кататоническими проявлениями, особенно в тех случаях, когда тардивная дистония носит растяжной (десять минут, часы или дни) и сегментарно распространённый или генерализованный характер [19].

#### **Тардивная хорея и тардивный атетоз**

Тардивная хорея и тардивный атетоз довольно редко встречаются в качестве единственного (изолированного) проявления тардивных двигательных расстройств. Обычно они сочетаются с оро-букко-гlossальной стереотипией, или с другими разновидностями тардивной стереотипии (тардивной дискинезией) либо тардивной дистонией [14].

Для тардивных двигательных расстройств в целом, как группы сходных расстройств, более характерны медленные, плавные и ритмичные атетоидные движения, чем резкие, хореоформные, подобные рывку или броску, движения. В соответствии с этим, тардивный атетоз встречается чаще, чем тардивная хорея [14].

Поскольку хореоформные движения по определению представляют собой резкие, внезапные, хаотичные или случайные рывки или броски, то термин «ритмическая хорея», который иногда применяют для описания особенностей тардивной хорей по сравнению с другими формами хорей (например, с ревматической хореей), неудачен. В действительности, более правильно было бы говорить о том, что у многих пациентов с тардивной хореей одновременно также присутствуют те или иные ритмично повторяющиеся тардивные стереотипии (тардивные дискинезии) или тардивные дистонии [14].

#### **Тардивные тики и тардивный Туретт-подобный синдром**

По своим внешним проявлениям тардивные тики и тардивный Туретт-подобный синдром очень похожи на двигательные и речевые тики, которые наблюдаются при «идиопатических» тиковых расстройствах, или при идиопатическом синдроме Туретта. Однако возраст начала заболевания при тардивных тиках и тардивном Туретт-подобном синдроме обычно намного старше, чем при идиопатических тиковых расстройствах или при идиопатическом синдроме Туретта [20].



Кроме того, в анамнезе у пациентов с тардивными тиками или с тардивным Туретт-подобным синдромом, в отличие от пациентов с идиопатическими тикозными расстройствами или с идиопатическим синдромом Туретта, прослеживается временная и/или причинно-следственная связь возникновения этих симптомов *de novo* с предшествующей длительной психофармакотерапией (обычно – с длительным лечением антипсихотиками, некоторыми антидепрессантами или другими препаратами с прямой или косвенной антидофаминергической активностью), тогда как до их назначения подобных симптомов у этих пациентов не наблюдалось. В то же время при идиопатических тикозных расстройствах или при идиопатическом синдроме Туретта эти симптомы наблюдаются до начала лечения психотропными препаратами [20].

### *Тардивный тремор и тардивный миоклонус*

Тардивный тремор обычно проявляется как мелкие, тонкие колебательные или дрожательные движения конечностей (особенно их дистальных концов), реже – с вовлечением также головы или даже всего туловища, с частотой от 3 до 5 Гц. Он может проявляться как в покое в положении лёжа (тремор покоя), так и при вставании, то есть при ортостатической нагрузке (постуральный тремор), и при движениях (интенционный, или кинетический, тремор) [21].

Амплитуда (размах дрожательных движений) у тардивного тремора обычно выше, чем у паркинсонического или симпатно-адреналового тремора, но ниже, чем у грубого, крупноразмашистого, так называемого «метаболического» или «органического» тремора при тяжёлых метаболических и органических поражениях ЦНС, таких, как печёночная энцефалопатия, уремия, опухоли мозга и т. д., или у тремора, возникающего при грубой передозировке лития или антипсихотиков (но не при терапевтических их дозах), при злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС) и т. п. [21].

При отсутствии сопутствующего паркинсонизма (лекарственного или иной природы) тардивный тремор положительно реагирует на применение ингибиторов VMAT2, то есть препаратов, истощающих пресинаптические депо дофамина, таких, как резерпин, тетрабенезин. В то же время паркинсонический тремор этими препаратами, напротив, усугубляется [21].

Тардивный миоклонус проявляется эпизодическими или периодическими нерегулярными клоническими подёргиваниями или кратковременными спазмами различных групп мышц [21].

### *Нарушения походки*

Различные нарушения походки – это ещё одна типичная форма тардивных двигательных расстройств. Нарушения походки могут сочетаться с другими формами тардивных двигательных расстройств, либо встречаться изолированно. Описанные в литературе изменения походки у пациентов с тардивными двигательными расстройствами очень разнообразны. Они варьируют от «пританцовывающей походки» (повторяющиеся короткие шаги на пальцах ног, за которыми следует длинный шаг, и снова серия коротких шагов на пальцах ног), до «походки утки» (походка вразвалку, широкая и неустойчивая, с коротким шагом и мягкими ступенчатями, пружинящими характеристиками шага), или «походки стриптизёра/стриптизёрши» (покачивание и виляние бёдрами, оттопыривание таза) [22].

Опять-таки, при недостаточном опыте врача, эти изменения походки при тардивных двигательных расстрой-

ствах могут быть ошибочно приняты за «вычурное поведение» или «манерность», и ошибочно приписаны проявлениям шизофрении или другого расстройства шизофренического спектра [22].

### **Эпидемиология тардивных двигательных расстройств**

На сегодняшний день общая распространённость тардивных двигательных расстройств среди всех пациентов с психическими расстройствами (как получающих лекарственное лечение, так и получающих психотерапию или иное лечение, или вообще не получающих лечения) оценивается западными авторами как лежащая в диапазоне от 2% до 5% [23, 24, 25].

В подвыборке пациентов, которые получают или когда-либо в прошлом получали какие-либо психотропные препараты, общая распространённость тардивных двигательных расстройств, по-видимому, несколько выше, чем в общей выборке психиатрических пациентов. По разным оценкам, она может составлять от 5% до 10% [23, 24, 25].

Однако среди тех пациентов, которые получают или когда-либо в прошлом получали длительное (более 3 месяцев) лечение именно антипсихотиками (в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами), распространённость тардивных двигательных расстройств дискинезий значительно выше. Разные специалисты дают оценки этой цифры от 5% до 30% от общего числа пациентов, получающих или когда-либо получавших антипсихотики [24].

Распространённость тардивных двигательных расстройств в субпопуляции пациентов, получающих или когда-либо ранее получавших антипсихотики, сильно зависит от того, какой именно класс антипсихотиков получали эти пациенты – были ли это типичные антипсихотики, или же атипичные. Так, среди пациентов, длительно получавших лечение именно типичными антипсихотиками, распространённость тардивных двигательных расстройств составляет, по разным данным, от 7,7% до 32,4% [24].

По самым последним (от 2018 года) данным, общая распространённость тардивных двигательных расстройств среди пациентов, которые длительно лечились типичными антипсихотиками, составляет как минимум 20% [9].

В то же время при длительном лечении атипичными антипсихотиками распространённость тардивных двигательных расстройств, согласно данным литературы, значительно ниже, чем в случае применения типичных антипсихотиков. По разным оценкам, распространённость этого осложнения в субпопуляции пациентов, получающих или получавших когда-либо ранее атипичные антипсихотики, составляет от 0,8% до 13,1% [14, 26].

Столь большой разброс в оценках распространённости тардивных двигательных расстройств разными авторами объясняется множеством факторов. Важными факторами, влияющими на эту оценку, является средний возраст пациентов, попавших в изучаемую выборку, а также средняя тяжесть заболевания, средний стаж заболевания и средний стаж лечения психотропными препаратами у участников выборки [27, 28, 29].

Дело в том, что у пациентов пожилого и старческого возраста, получающих психотропные препараты (особенно антипсихотики, и особенно – типичные антипсихотики), тардивные двигательные расстройства развиваются в 3–5 раз чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста. Аналогичным образом, частота развития тардивных двигательных расстройств увеличивается с увеличением продолжительности и интенсивности психотропно-го лечения. А ведь эти параметры (общая длительность

лечения психотропными препаратами и их кумулятивные дозы) значительно коррелируют и со стажем заболевания, и с его тяжестью [27, 28, 29].

Между тем, процент пациентов пожилого и старческого возраста в изучавшихся выборках у разных авторов – очень разный. Различается в этих выборках и процент пациентов с тяжёлым течением заболевания (которые с большей вероятностью получали или получают более высокие дозы психотропных препаратов, в том числе антипсихотиков), и процент пациентов с большим стажем заболевания (которые, вероятно, получали психотропные препараты на протяжении более длительного времени). Эти факторы в совокупности и могут объяснить столь большую разницу в оценках распространённости тардивных двигательных расстройств у разных авторов [27, 28, 29].

Недавний (от 2017 года) мета-анализ, обобщивший данные из 41 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в которые вошли в общей сложности 11 493 пациента (77% из них с диагнозом «шизофрения»), дал оценку суммарной распространённости тардивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками около 25,3% [30].

В этом мета-анализе также было показано, что текущее лечение атипичными антипсихотиками, независимо от предыстории лечения (предшествующее лечение могло быть как атипичными, так и типичными антипсихотиками), ассоциируется с более низким показателем распространённости тардивных двигательных расстройств (20,7%), чем текущее лечение типичными антипсихотиками, также вне зависимости от предшествующей истории лечения (30,0%) [30].

Самой низкой распространённость тардивных двигательных расстройств, ожидаемым образом, оказалась в данном мета-анализе среди тех пациентов, которые на протяжении всей истории своего лечения получали только атипичные антипсихотики, без документированной истории хотя бы кратковременного применения типичных антипсихотиков (7,2%) [30].

На данный момент очень мало известно о том, каков риск возникновения тардивных двигательных расстройств при приёме других психотропных препаратов, вообще не относящихся к классу антипсихотиков (типичных или атипичных), а также о том, какова распространённость тардивных двигательных расстройств в подвыборке психиатрических пациентов, получающих или ранее получавших лекарственное лечение, но никогда не получавших именно антипсихотики. Вместе с тем, опубликованные литературные данные свидетельствуют о том, что тардивные двигательные расстройства также могут иногда развиваться и при приёме других психотропных препаратов (не из числа антипсихотиков), хотя и реже, чем при применении антипсихотиков – с частотой от 1% до 10% [9].

В России и других постсоветских странах, в отличие от стран Запада, адекватной статистики частоты возникновения тардивных двигательных расстройств в психиатрической популяции не ведётся. Однако целый ряд факторов заставляет предполагать, что для России и других постсоветских стран эта проблема ещё намного актуальнее, чем для западных стран. Сюда относятся такие «родимые пятна» и злокачественные традиции российской и в целом постсоветской психиатрии, как гипердиагностика шизофрении, шизотипического расстройства и других расстройств шизофренического спектра и, наоборот, крайне низкая в сравнении с мировой статистика выявляемости биполярного аффективного расстройства (разница со среднемировой статистикой в 150 раз!), униполярных де-

прессий и тревожных расстройств (разница со среднемировой статистикой в 60 раз!) и др. [31, 32], злоупотребление типичными антипсихотиками, в том числе нейротоксичным галоперидолом, даже в первой линии терапии, и даже при лечении непсихотических расстройств, даже у пожилых пациентов с дементными состояниями или, напротив, у детей и подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), с расстройствами аутистического спектра, а также тенденция к завышению доз антипсихотиков, к необоснованной полинейролепсии [33, 34].

### **Факторы риска развития тардивных двигательных расстройств**

Известными факторами риска развития тардивных двигательных расстройств являются назначение препаратов из группы антипсихотиков (как типичных, так и атипичных, хотя, как мы уже упоминали, назначение типичных антипсихотиков ассоциируется со значительно более высоким риском развития этих расстройств), комбинирование антипсихотиков (полинейролепсия), назначение высоких доз антипсихотиков, длительное лечение антипсихотиками, пожилой и старческий возраст, женский пол, наличие органических поражений ЦНС (например, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, или последствий инсульта), а также наличие и, особенно, значительная выраженность ранних экстрапирамидных побочных явлений (лекарственный паркинсонизм, острая акатизия, острые дискинезии, острые дистонические реакции), принадлежность к африканской или афро-американской (негроидной) расе [8, 35].

Назначение пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков ассоциируется с более высоким риском развития тардивных двигательных расстройств, чем назначение их пероральных форм в эквивалентных дозах. Вероятно, это происходит вследствие того, что при использовании пролонгированных инъекционных антипсихотиков невозможна организация так называемых «лекарственных каникул» (специально рекомендованных врачом 1-2-дневных пропусков в приёме перорального антипсихотика короткого действия, которые, по некоторым данным, могут снизить риск развития тардивных двигательных расстройств при длительной терапии) [8].

Другими важными факторами риска развития тардивных двигательных расстройств являются наличие той или иной формы деменции или врождённой умственной отсталости, наличие у пациентов с шизофренией или другими расстройствами шизофренического спектра выраженной негативной и когнитивной симптоматики в клинической картине болезни, наличие у этих же пациентов выраженных аффективных нарушений, а также факт страдания пациента тем или иным аффективным, обсессивно-компульсивным или тревожным расстройством, а не расстройством психотического спектра, наличие выраженных когнитивных нарушений в клинической картине аффективного расстройства [8, 36].

Действительно, применение антипсихотиков при депрессиях, при биполярном аффективном расстройстве и других расстройствах биполярного спектра, при различных тревожных и обсессивно-компульсивных расстройствах, ассоциируется с более высоким риском развития как острых (лекарственный паркинсонизм, острая акатизия, острые дискинезии, острые дистонические реакции), так и тардивных двигательных расстройств, чем применение эквивалентных доз тех же самых антипсихотиков при шизофрении и других расстройствах шизофренического спектра [8, 36].



Имеют значение в определении риска развития тардивных двигательных расстройств у конкретного пациента также и фармакогенетические факторы. Сюда относятся, в частности, полиморфизмы некоторых генов, которые участвуют в печёночном метаболизме антипсихотиков, или имеют отношение к функционированию дофаминергической системы, синаптической пластичности, устойчивости нейронов к оксидативному стрессу [8, 36].

Некоторые факторы риска развития тардивных двигательных расстройств являются легко модифицируемыми. В частности, это те факторы риска, которые связаны с неправильной, неадекватной или чрезмерно рискованной стратегией и тактикой лечения (необоснованная полинейролепсия, необоснованное использование типичных антипсихотиков в первой линии терапии шизофрении и вообще в тех случаях, когда можно эффективно использовать современные атипичные антипсихотики, необоснованное завышение доз антипсихотиков, приводящее к чрезмерно высокой текущей и/или кумулятивной дозе антипсихотиков, необоснованная чрезмерная для данной клинической ситуации длительность лечения антипсихотиками, необоснованный перевод на пролонгированные инъекционные антипсихотики пациента, который высоко комплаентен к пероральному приёму антипсихотиков, назначение антипсихотиков вообще не по показаниям, например, в первой линии лечения тревожных расстройств или непсихотических форм депрессий, а также чрезмерно высокая концентрация антипсихотика в плазме крови, обусловленная особенностями фармакогенетики конкретного пациента или нежелательными межлекарственными взаимодействиями [8, 36].

Другие, не столь легко модифицируемые, но тоже потенциально поддающиеся модификации, факторы риска развития тардивных двигательных расстройств, связаны со своевременным выявлением и лечением таких частых коморбидных соматических заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, гипотиреоз, табакокурение, злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, некоторые нутритивные дефициты (например, дефицит железа, витамина D) [8, 36].

Важно отметить, что применение антихолинергических препаратов (корректоров), таких, как тригексифенидил, бипериден, при лечении антипсихотиками, вопреки распространённому среди многих врачей убеждению, не только не профилактирует развитие тардивных двигательных расстройств, но, напротив, ещё больше повышает риск их развития. Одной из возможных причин этого, наряду с прямым нейрхимическим действием данных препаратов (центральной М-холиноблокадой, которая ещё больше усиливает исходно имеющийся у предрасположенного к тардивным двигательным расстройствам пациента дефицит холинергической нейротрансдачи в ЦНС) является то, что применение антихолинергических средств-корректоров способно снять или значительно уменьшить ранние проявления экстрапирамидного синдрома, такие, как лекарственный паркинсонизм, острая акатизия, острые дискинезии, острые дистонические реакции [8].

Это свойство антихолинергических корректоров нередко создаёт у врача ложное ощущение безопасности назначенной дозы антипсихотика, и позволяет ему поменять с корректорами такие дозы антипсихотиков, которые в самом деле являются для данного пациента завышенными (иногда – грубо завышенными). Между тем, антихолинергические средства лишь маскируют видимые проявления острого экстрапирамидного синдрома, но не уменьшают степень D2 блокады, оказываемой дан-

ной дозой антипсихотика. Поэтому они не препятствуют таким приводящим к развитию тардивных двигательных расстройств процессам, как развитие компенсаторной гиперчувствительности D2 рецепторов стриатума, проявление нейротоксичности или усиление оксидативного стресса в нейронах [8].

Важными факторами риска развития тардивных двигательных расстройств являются также выраженная коморбидная тревожность или наличие коморбидных тревожных расстройств. Показано, что наличие коморбидных тревожных расстройств или выраженной тревожности в картине болезни – не менее, а возможно, даже более существенный фактор риска развития тардивных двигательных расстройств, чем наличие аффективных нарушений в картине болезни, или наличие коморбидного аффективного расстройства [8].

А при уже развившихся тардивных двигательных расстройствах, их проявления нередко усиливаются на фоне стресса или обострения тревоги. В том числе, в целом ряде случаев наблюдается усиление проявлений тардивных двигательных расстройств, параллельное обострению или рецидиву психоза, с сопутствующими ему психотической тревогой, психомоторным возбуждением, агрессивностью. Это может поставить перед клиницистом трудную терапевтическую дилемму. С одной стороны, само по себе наличие у пациента тардивных двигательных расстройств и, тем более, их усиление должно, по логике вещей, заставить лечащего врача обдумать целесообразность снижения дозы текущего антипсихотика и/или целесообразность перевода пациента на другой, «более мягкий» антипсихотик с меньшими экстрапирамидными побочными эффектами (например, с типичного антипсихотика – на атипичный) [8].

С другой же стороны, обострение или рецидив психоза на фоне приёма антипсихотика, по этой же логике, может потребовать повышения дозы текущего антипсихотика, или даже (по возможности кратковременного) применения высокопотентного типичного антипсихотика в роли «химической смирительной рубашки», с целью быстрого купирования острого психомоторного возбуждения и агрессивности. Но это чревато в долгосрочном плане дальнейшим ухудшением симптоматики тардивных двигательных расстройств, которые и без того обострились на фоне психоза, в связи с психотической тревогой и стрессом [8].

По некоторым данным, наличие у пациента коморбидного СДВГ, в том числе наличие СДВГ в анамнезе (который имелся в детстве, но не фиксируется во взрослом состоянии), также может быть независимым фактором риска развития тардивных двигательных расстройств. Это выглядит особенно логичным в свете данных о большой роли дисфункции именно дофаминергических систем мозга в патогенезе СДВГ [37].

Между тем, СДВГ часто бывает коморбиден с различными аффективными и тревожными расстройствами, с расстройствами аутистического спектра, с тикозными расстройствами или с синдромом Туретта, с обсессивно-компульсивным расстройством или с другими расстройствами обсессивно-компульсивного спектра, а у детей – также с такими нарушениями поведения, как кондуктивное расстройство поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство поведения. Любое из этих коморбидных психических расстройств, а также наличие импульсивности, агрессивности и раздражительности в клинической картине СДВГ как такового, часто приводят к назначению антипсихотиков, как у детей и подростков, так и у взрослых с СДВГ. Однако в контексте наличия у этого пациента также

коморбидного СДВГ, назначение ему антипсихотиков может представлять повышенный риск развития у него тардивных двигательных расстройств при длительном психотропном лечении, по сравнению с пациентами с тем же расстройством, но не имеющими коморбидного СДВГ [37].

В связи с этим, выявление у пациентов с различными психическими расстройствами наличия текущего коморбидного СДВГ или СДВГ в анамнезе (причём не только у детей и подростков, но и у взрослых) – имеет важное значение для правильной прогностической оценки риска развития тардивных двигательных расстройств при назначении антипсихотиков данному конкретному пациенту. Между тем, диагностике СДВГ у взрослых традиционно уделяется непростительно мало внимания [37].

Согласно С. Янкеловичу, основными, наиболее важными факторами риска развития тардивных двигательных расстройств являются [38]:

1. Пожилой и старческий возраст;
2. Принадлежность к женскому полу;
3. Принадлежность к негроидной (африканской или афро-американской) расе;
4. Применение именно типичных антипсихотиков – текущее или в анамнезе;
5. Длительное применение любых антипсихотиков (как типичных, так и атипичных);
6. Высокая доза антипсихотиков (текущая и кумулятивная), в том числе за счёт необоснованной полинейролепсии, или за счёт недостаточно хорошо учтённых межлекарственных взаимодействий;
7. Наличие коморбидной аффективной патологии или аффективных нарушений в картине болезни;
8. Наличие коморбидного СДВГ, коморбидных тревожных расстройств или выраженной тревожной симптоматики в картине болезни;
9. Наличие когнитивных нарушений в картине болезни;
10. Наличие врождённой умственной отсталости или деменции;
11. Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, включая табакокурение;
12. Одновременное с антипсихотиками применение препаратов лития, антихолинэргических препаратов (корректоров);
13. Наличие коморбидного сахарного диабета, ожирения или метаболического синдрома, нарушений функции щитовидной железы;
14. Наличие ВИЧ-инфекции;
15. Наличие, а в особенности – значительная выраженность – ранних экстрапирамидных побочных эффектов, таких, как лекарственный паркинсонизм, акатизия и/или острые дискинезии.

По некоторым данным, проявление у того или иного пациента на ранних этапах лечения антипсихотиками острых дискинезий или острых дистонических реакций может являться особенно сильным предиктором высокого риска развития в дальнейшем у этого же пациента тардивных двигательных расстройств – более сильным, чем степень выраженности у этого же пациента других ранних экстрапирамидных побочных эффектов, таких, как лекарственный паркинсонизм или острая акатизия. Аналогичным образом, проявление у того или иного пациента острой акатизии может быть фактором риска развития в дальнейшем у него именно тардивной акатизии [38].

Некоторые авторы утверждают также, что получение тем или иным пациентом курса ЭСТ в анамнезе также может быть фактором риска развития у него в дальнейшем различных тардивных двигательных расстройств [39].

Однако другие авторы указывают на то, что существование подобной статистической корреляции никак не доказывает наличие причинно-следственной связи между ЭСТ в анамнезе и развитием тех или иных тардивных двигательных расстройств в дальнейшем, а также на то, что ЭСТ, напротив, сама с успехом применяется для купирования и лечения как острых экстрапирамидных побочных эффектов психотропной терапии (острых дискинезий, острых дистонических реакций, лекарственного паркинсонизма, острой акатизии, ЗНС), так и различных тардивных двигательных расстройств [40].

Кроме того, они также указывают на то, что наличие статистической корреляции между ЭСТ в анамнезе и развитием тардивных двигательных расстройств в дальнейшем – может объясняться тем, что выборка пациентов, когда-либо получавших ЭСТ, обогащена тяжёлыми, полирезистентными пациентами, которые получили за свою жизнь более высокие кумулятивные дозы антипсихотиков и других психотропных препаратов, либо получают более высокие дозы этих препаратов непосредственно на момент обследования [40].

Таким образом, факт получения тем или иным пациентом курса ЭСТ в анамнезе, скорее всего, влияет на риск развития у него в дальнейшем тех или иных тардивных двигательных расстройств не напрямую (например, через постулируемый противниками ЭСТ тезис о том, что она якобы вызывает органические повреждения ЦНС, чему не имеется научных доказательств), а опосредованно – через более высокий риск того, что этот пациент, как тяжёлый и полирезистентный по определению (иначе бы он не был направлен на ЭСТ), уже получил или ещё получит в будущем более высокую кумулятивную дозу антипсихотиков, чем пациенты, которые ЭСТ никогда не получали [40].

По-видимому, аналогичными причинами (в среднем более высокой текущей и кумулятивной дозой антипсихотиков) объясняется статистически более высокий риск развития разнообразных тардивных двигательных расстройств среди пациентов, проявлявших агрессивное поведение или совершивших насильственные преступления, по сравнению с пациентами, не проявляющими и ранее никогда не проявлявшими агрессивности и не совершавшими насильственных действий, а также среди госпитализированных пациентов, по сравнению с амбулаторными пациентами, и среди пациентов государственных клиник, по сравнению с пациентами, получающими лечение в частной психиатрической практике [39].

Этим же, по-видимому, объясняется и корреляция риска развития тардивных двигательных расстройств с общим стажем и общей тяжестью течения заболевания, с общим количеством его рецидивов, с суммарной длительностью и средней тяжестью его рецидивов и, в частности, с длительностью и тяжестью текущего рецидива или эпизода заболевания [39].

Рассмотрим основные факторы риска развития тардивных двигательных расстройств более подробно.

### **Возраст**

Тардивные двигательные расстройства могут возникнуть у пациентов любого возраста, как у молодых, так и у пожилых и стариков [4].

Однако у пациентов молодого и среднего возраста, судя по всему, риск развития тардивных двигательных расстройств значительно ниже, чем у пациентов пожилого и старческого возраста. Более низкий риск развития тардивных двигательных расстройств у молодых пациентов, по сравнению с пациентами пожилого и стар-



ческого возраста, распространяется также и на детей и подростков [41].

Так, например, в одном исследовании от 2001 года описана выборка, в которую вошли 102 ребёнка и подростка с разными психиатрическими диагнозами. Все они получали те или иные антипсихотики (типичные или атипичные, а иногда и комбинации двух и более антипсихотиков) на протяжении не менее чем 3 месяцев. При этом только у 5,9% пациентов данной возрастной категории, получавших типичные антипсихотики, развились симптомы, позволяющие предполагать вероятное наличие тардивного двигательного расстройства [41].

Таким образом, распространённость тардивных двигательных расстройств среди детей и подростков, получающих или когда-либо ранее получавших антипсихотики (даже типичные), гораздо ниже, чем среди взрослых, получающих или когда-либо ранее получавших антипсихотики аналогичного класса, и ниже, чем в общей популяции пациентов, получающих или когда-либо ранее получавших антипсихотики (включаящей все возрастные когорты) [41].

Вместе с тем, более низкая распространённость и меньший потенциальный риск развития тардивных двигательных расстройств среди пациентов молодого и среднего возраста, а также среди детей и подростков, по сравнению с пожилыми пациентами, ни в коем случае не должна восприниматься как своего рода «индальгенция» на бездумное длительное применение антипсихотиков в этих возрастных категориях, на злоупотребление типичными антипсихотиками вместо атипичных (особенно в первой линии терапии), на необоснованную полинейролепсию, на необоснованное завышение доз антипсихотиков в этих возрастных категориях [41].

Важно помнить, что, с одной стороны, риск развития тардивных двигательных расстройств носит кумулятивный (накопительный) характер, и возрастает с увеличением суммарной кумулятивной дозы антипсихотиков (антипсихотической экспозиции) и с увеличением продолжительности лечения ими. А с другой стороны, многие психические расстройства носят хронический, рецидивирующий характер, и требуют длительного, многомесячного или многолетнего, а иногда и пожизненного лечения [41].

Поэтому надо учитывать, что «неаккуратное» в вышеуказанном смысле лечение антипсихотиками пациента, у которого манифест, например, шизофрении случился, скажем, в 16 лет, может, в силу кумулятивного эффекта, привести его к развитию тардивных двигательных расстройств и, как следствие, к его инвалидизации в гораздо более молодом возрасте, чем такое же (а ещё лучше – более аккуратное и щадящее!) лечение антипсихотиками пациента, у которого манифест аналогичного заболевания случился в 20, 25 или 30 лет – несмотря на то, что «сиюминутный» риск развития тардивных двигательных расстройств в ближайшие месяцы у этого подростка ниже, чем у взрослого [41].

Кроме того, также важно помнить, что такая частая патология детского и подросткового возраста, как СДВГ, может являться независимым фактором риска развития тардивных двигательных расстройств у пациентов этой возрастной категории. Об этом мы уже упоминали выше [37].

Что же касается пациентов пожилого и старческого возраста, то для них показано, что физиологические возрастные изменения в головном мозге, в частности, такие, как возрастное снижение активности дофаминергической системы, постепенная гибель дофаминергических нейронов, сосудистые нарушения – сами по себе являются фактором

риска развития тардивных двигательных расстройств [4].

Риск развития тардивных двигательных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в среднем в 3,2 раза выше, чем в общей популяции [9, 14]. Повышение риска развития тардивных двигательных расстройств в данной возрастной категории связывают как с физиологическими возрастными нейродегенеративными изменениями в головном мозге, так и с возможным наличием у таких пациентов начальных, пока не выявленных, стадий болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера и других деменций пожилого возраста, а также с возрастными изменениями в фармакокинетике антипсихотиков и антидепрессантов (замедлением их печёночного метаболизма, снижением почечного клиренса, повышением концентрации препаратов в крови) и с более высокой чувствительностью пожилых пациентов к психотропным лекарствам и их побочным эффектам, в том числе к развитию острых экстрапирамидных побочных явлений [9, 14].

Среди всех пациентов пожилого и старческого возраста особенно подвержены риску развития тардивных двигательных расстройств те пациенты, которые страдают теми или иными дементирующими нейродегенеративными или церебро-сосудистыми заболеваниями, например, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью тельца Леви, лобно-височной деменцией, сосудистой или мультиинфарктной деменцией и др. [9, 14].

Интересно, что не только антипсихотики (то есть антидофаминергические препараты), но и, наоборот, дофаминопозитивные препараты, применяемые для лечения двигательных симптомов болезни Паркинсона и болезни тельца Леви, могут способствовать развитию дискинетических двигательных расстройств, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [4].

#### *Половая принадлежность*

Показано, что риск развития тардивных двигательных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами, по-видимому, выше у пациенток женского пола. По некоторым данным, распространённость тардивных двигательных расстройств среди пациенток женского пола после 1 года непрерывного лечения антипсихотиками может достигать 30% [14].

Вместе с тем, по другим данным, представители обоих полов молодого и среднего возраста примерно в равной степени подвержены риску развития тардивных двигательных расстройств, при прочих равных условиях. Однако женщины, находящиеся в возрастной постменопаузе, более подвержены этому риску, по сравнению с мужчинами сопоставимого возраста [10].

Аналогичным образом, более подвержены риску развития тардивных двигательных расстройств женщины молодого и среднего возраста, находящиеся по медицинским показаниям в хирургической или иной ятрогенной менопаузе (после хирургической, лучевой или обратимой химической кастрации), по сравнению как с менструирующими женщинами, так и с мужчинами сопоставимого возраста [10].

В других случаях более высокая уязвимость женщин, по сравнению с мужчинами, перед возможностью развития у них тардивных двигательных расстройств на фоне психотропной терапии может объясняться более высокой частотой встречаемости среди женщин нарушений функции щитовидной железы (в том числе субклинических), а также более высокой частотой развития у менструирующих женщин дефицита железа (в том числе – скрытого, без анемии) [10].

Между тем, как дефицит железа, так и нарушения функции щитовидной железы – известные факторы риска развития выраженных острых экстрапирамидных нарушений, таких, как острая акатизия. Это может распространяться и на риск развития tardивных двигательных расстройств (чему, однако, пока нет строгих научных доказательств). А после введения поправок на это, то есть, «при прочих равных условиях», риски развития tardивных двигательных расстройств у представителей обоих полов значительно сближаются [10].

#### *Расовая принадлежность*

Расовая принадлежность, по-видимому, также является одним из важных факторов риска возникновения tardивных двигательных расстройств. Так, в частности, одно исследование, опубликованное в 2004 году, изучило выборку из 1149 пациентов с tardивными двигательными расстройствами, возникшими в процессе длительного лечения антипсихотиками. Авторы этого исследования показали, что афро-американцы в среднем более склонны к развитию tardивных двигательных расстройств, чем белые американцы [42].

В 2009 году были опубликованы результаты другого интересного исследования сравнительной распространённости tardивных двигательных расстройств у пациентов разного расового и этнического происхождения. В это исследование вошли пациенты филиппинского происхождения, которые на протяжении не менее чем 5 лет непрерывно получали различные антипсихотики в дозе, эквивалентной не менее чем 700 мг/сут хлорпромазина [40].

Авторы этого исследования сообщили, что средний риск развития tardивных двигательных расстройств в изученной ими выборке пациентов составлял около 20,3%. Как и во многих других исследованиях, этот риск оказался выше у женщин (по сравнению с мужчинами), у пациентов пожилого и старческого возраста (по сравнению с более молодыми пациентами), и у пациентов с коморбидными аффективными и/или тревожными расстройствами (по сравнению с пациентами, страдающими шизофренией, без таких коморбидностей) [40].

Далее, сопоставив полученные ими статистические данные с данными других исследований, в которых участвовали пациенты азиатского происхождения (то есть монголоидной расы) и белые пациенты (представители европеоидной расы), эти авторы пришли к заключению, что пациенты филиппинского и вообще азиатского происхождения, по-видимому, имеют более низкий риск развития tardивных двигательных расстройств, чем белые пациенты [40].

#### *Другие возможные факторы риска*

Другие факторы риска, которые изучались в плане их возможного влияния на общий риск развития tardивных двигательных расстройств, включают в себя такие, как злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами, включая никотин и кофеин (текущее или в анамнезе), наличие сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, других эндокринопатий (например, нарушений функции щитовидной железы), наличие определённых нутритивных дефицитов, в первую очередь – тех, для которых уже доказано влияние на другие экстрапирамидные нарушения (например, дефицит железа, который достоверно усиливает проявления острой акатизии и повышает риск её возникновения), наличие органических поражений ЦНС (например, черепно-мозговых травм в анамнезе), получение в анамнезе курсов ЭСТ, использование антихолинергических корректоров и другие [8].

Некоторые исследования обнаруживают корреляцию между какими-то из упомянутых факторов, и риском развития tardивных двигательных расстройств. В то же время другие авторы такой корреляции не обнаруживают. Так, цитировавшееся нами ранее исследование филиппинских авторов не нашло корреляции между историей злоупотребления алкоголем или психоактивными веществами, наличием или отсутствием сахарного диабета, наличием в анамнезе курса ЭСТ или текущим использованием антихолинергических средств (корректоров), и риском развития tardивных двигательных расстройств [40].

Вместе с тем, установлено, что распространённость tardивных двигательных расстройств выше среди курящих пациентов, чем среди некурящих [43].

#### **Диагностика tardивных двигательных расстройств**

К настоящему времени создано множество рейтинговых шкал, которые могут помочь практическому врачу не только в диагностике tardивных двигательных расстройств (в определении самого факта их наличия), но и в оценке их тяжести, и в отслеживании их динамики на фоне проводимого лечения. Наиболее широко используемым в повседневной клинической практике стран Запада инструментом для оценки тяжести tardивных двигательных расстройств и для отслеживания их динамики в ходе лечения является шкала аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movements Scale – AIMS) [9].

Действующие рекомендации АРА предписывают использование шкалы AIMS для оценки исходного (базового) уровня тяжести двигательных нарушений до начала лечения психотропными препаратами (прежде всего – антипсихотиками), а затем – каждые три месяца в ходе лечения. При обследовании пациента на предмет наличия у него tardивных двигательных расстройств следует учитывать, что проявления этих двигательных расстройств обычно наиболее выражены в состоянии покоя, и не сколько уменьшаются при произвольных движениях, затрагивающих ту же группу мышц. Например, дискинезии языка обычно уменьшаются, когда пациента просят высунуть язык [9].

Согласно диагностическим критериям, заложенным как в МКБ-10, так и в DSM-5, диагноз той или иной формы tardивного двигательного расстройства, вызванного длительным приёмом психотропных препаратов, можно поставить только в том случае, если аномальные непроизвольные движения стойко сохраняются у пациента в течение не менее чем 1 месяца после полной отмены психотропных препаратов (этот критерий позволяет исключить двигательные нарушения, связанные с самой по себе отменой препарата, в частности, акатизию отмены, дискинезии отмены, дистонические реакции отмены), и если у этого пациента до развития вышеописанных двигательных нарушений имелось в анамнезе применение антипсихотиков или других препаратов с антидофаминергической активностью в течение не менее чем 3 месяцев в сумме за жизнь, но не обязательно в виде одного непрерывного курса лечения (этот критерий позволяет исключить острые двигательные нарушения в начале психотропной терапии, например, острые дискинезии, острые дистонические реакции, острую акатизию) [9].

Иногда диагностика tardивных двигательных расстройств по необходимости включает в себя дополнительные лабораторные и/или нейровизуализационные исследования. Обычно в тех случаях, когда диагноз той или иной формы tardивного двигательного расстройства, на

основании типичного анамнеза (длительный приём психотропных препаратов, прежде всего антипсихотиков) и характерной клинической картины (типичные двигательные нарушения, возникшие именно на фоне или вскоре после длительной психотропной терапии, у пациента, ранее не проявлявшего аномальных произвольных движений, и при этом не страдающего каким-либо иным нейродегенеративным заболеванием, которое могло бы дать альтернативное объяснение их наличия) – не вызывает сомнений, то рутинное проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии мозга не рекомендуется [9].

Вместе с тем, иногда нейровизуализационные исследования оказываются полезными и даже необходимыми для правильной диагностики тардивных двигательных расстройств. Они могут помочь в исключении других возможных причин развития аномальных произвольных движений, таких, как болезнь Хантингтона, при которой наблюдается атрофия каудального ядра, или синдром Фара, при котором отмечается кальцификация в базальных ганглиях мозга [9].

### **Дифференциальная диагностика тардивных двигательных расстройств**

Аномальные произвольные движения, внешне сходные с теми, которые наблюдаются у пациентов с тардивными двигательными расстройствами, могут возникать также при целом ряде других неврологических расстройств, и при ряде инфекционных, генетических или аутоиммунных заболеваний, протекающих в том числе с неврологической симптоматикой, например, при болезни Хантингтона, или при болезни Вильсона-Коновалова [14].

Круг дифференциальной диагностики тардивных двигательных расстройств с другими неврологическими (или имеющими в том числе неврологические проявления) заболеваниями, при которых могут наблюдаться внешне сходные аномальные произвольные движения, по данным разных авторов, должен включать в себя такие заболевания, как нейроакантоцитоз, прионные заболевания, болезни накопления железа, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Хантингтона, хорея Сиденгама, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, энцефалит Хашимото (энцефалит, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом) и другие аутоиммунные заболевания [14, 44, 45, 46].

Общим свойством всех тех заболеваний, при которых могут наблюдаться аномальные произвольные движения, внешне сходные с таковыми при тардивных двигательных расстройствах, является то, что при всех этих заболеваниях наблюдаются те или иные нейродегенеративные изменения в мозгу. При любом из этих заболеваний, помимо неврологической симптоматики (в том числе аномальных произвольных движений), могут наблюдаться также разнообразные психические нарушения. Эти психические нарушения, а также двигательные тики, дистонии и дискинезии, могут послужить причиной для назначения антипсихотиков при данных заболеваниях [38].

Однако важно отметить, что аномальные произвольные движения, связанные с этими заболеваниями, являются частью симптоматики самого заболевания, а не побочным эффектом психотропного лечения, как в случае с тардивными двигательными расстройствами. В тех случаях, когда аномальные произвольные движения у пациента с таким заболеванием имелись до начала лечения антипсихотиками, отнести их на счёт самого заболевания достаточно просто. В других же случаях, когда аномаль-

ные произвольные движения у пациента с таким заболеванием возникают de novo или усугубляются уже на фоне психотропного лечения, дифференциальная диагностика затрудняется [38].

В подобных случаях врачу может быть сложно решить, являются ли эти возникшие de novo или резко усилившиеся на фоне психотропной терапии аномальные произвольные движения следствием прогрессирования собственно нейродегенеративного заболевания, или же проявлениями тардивного двигательного расстройства, вызванного длительным приёмом психотропных препаратов, или же сочетанием того и другого. При этом важно помнить, что оба внешне похожих двигательных расстройства – как двигательное расстройство, вызванное самим нейродегенеративным заболеванием, так и тардивное двигательное расстройство, вызванное длительным психотропным лечением, вполне могут сосуществовать (быть коморбидны) у одного и того же пациента [38].

Поэтому никогда не следует спешить списывать проявление аномальных произвольных движений de novo или их резкое усиление у пациента с нейродегенеративным заболеванием, получающего психотропную терапию, на прогрессирование самого заболевания. Это может привести к необоснованному продолжению терапии антипсихотиками у этого пациента (вместо их отмены или, по крайней мере, снижения дозы, либо перевода на клозапин или другой «мягкий» в плане экстрапирамидных побочных явлений атипичный антипсихотик), к несвоевременному принятию мер по лечению развившегося у этого пациента тардивного двигательного расстройства, и в конечном итоге – к дальнейшему усугублению появившихся двигательных нарушений и усилению инвалидизации пациента [38].

В тех случаях, когда анамнестические сведения (в частности, касающиеся наличия либо отсутствия временной и/или причинно-следственной связи между длительным приёмом психотропных препаратов, и возникновением аномальных произвольных движений) и/или характер сопутствующих клинических проявлений и их динамика во времени не позволяют однозначно поставить или отвергнуть диагноз тардивного двигательного расстройства либо альтернативный диагноз другого нейродегенеративного заболевания, способного вызывать похожие аномальные произвольные движения – в дифференциальной диагностике могут помочь дополнительные диагностические исследования, такие, как нейровизуализация (электроэнцефалография, компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга), генетическое тестирование, иммунологические и биохимические исследования крови и/или ликвора [14].

При дифференциальной диагностике тардивных двигательных расстройств следует также принимать во внимание то, что орофациальная дискинезия может наблюдаться у лиц пожилого и старческого возраста с плохим зубным протезом, или вообще не пользующихся зубными протезами, в отсутствие какого-либо неврологического заболевания (так называемая «беззубая дискинезия») [47].

Стереотипное кусание или облизывание губ может также наблюдаться у пациентов с лейкоплакией губ, выработавших вредную привычку «обкусывать» слизистую губ, вследствие тех неудобств, которые причиняет им пересыхающая и «облезающая» слизистая оболочка губ. Кроме того, оно бывает также своеобразным вариантом эксцентричного расстройства (одного из расстройств обсессивно-компульсивного спектра), при котором объектом навязчивого повреждения выступает не кожа, как при



классическом экскориативном расстройстве, и не волосы, как при трихотилломании, а слизистая оболочка губ [47].

Дискинезии и стереотипии, внешне сходные с таковыми при тардивной дискинезии (тардивной стереотипии), могут также возникать у пациентов, принимающих леводопу, психостимуляторы или агонисты дофаминовых рецепторов (особенно у пациентов с поздними стадиями болезни Паркинсона, болезни телец Леви и других нейродегенеративных заболеваний, поражающих экстрапирамидную систему и сопровождающихся паркинсонической симптоматикой). Однако эти дискинезии и стереотипии, в отличие от тардивных дискинезий и тардивных стереотипий, недолговечны, и быстро проходят, как только заканчивается или ослабевает действие лекарства (как только снижается его концентрация в крови) [14].

Иногда проявления тардивного двигательного расстройства бывает трудно отличить от кататонической симптоматики, в частности, от застываний в стереотипных позах, от «манерничанья» или «гримасничанья», порой наблюдаемого у пациентов с шизофренией и другими психозами или, реже, с аффективными и другими расстройствами. Дифференциальной диагностике, опять-таки, помогает тщательный сбор анамнеза и учёт того факта, что тардивные двигательные расстройства обычно наблюдаются у тех пациентов, которые подвергались длительному, хроническому воздействию блокаторов дофаминовых D2 рецепторов, и редко наблюдаются у тех пациентов, которые подвергались воздействию блокаторов D2 рецепторов в сумме менее 3-6 месяцев за жизнь [9].

Кроме того, в сомнительных случаях дифференциальной диагностике между тардивными двигательными расстройствами и кататонической симптоматикой («застываниями», «манерничаньем», «гримасничаньем») может помочь пробное лечение (диагностика *ex juvantibus*). А именно, в то время, как тардивные двигательные расстройства обычно хорошо и быстро отвечают на применение ингибиторов VMAT2 (резерпин, тетрабенезин и их производные), и слабо реагируют на применение бензодиазепиновых транквилизаторов, проявления кататонии, наоборот, хорошо отвечают на бензодиазепины, но не на резерпин или тетрабенезин [9].

В ряде случаев может представлять определённые трудности также дифференциальная диагностика между острыми (ранними) и тардивными двигательными расстройствами. Опять-таки, здесь в дифференциальной диагностике может помочь тщательный сбор анамнеза и учёт временных соотношений между началом психотропной терапии и появлением аномальных произвольных движений (вскоре после начала терапии – острые дискинезии, острые дистонические реакции, острая акатизия, а после длительной, многомесячной или многолетней терапии – тардивные дискинезии, тардивные дистонии, тардивная акатизия) [9].

В сомнительных случаях в дифференциальной диагностике между острыми (ранними) и тардивными двигательными расстройствами помогает также пробное лечение (диагностика *ex juvantibus*). А именно, лекарственный паркинсонизм, острые дискинезии, острые дистонические реакции и острая акатизия обычно очень хорошо и быстро реагируют на введение антихолинергических препаратов-корректоров (биперидена, тригексифенидила или, при их отсутствии, дифенгидрамина, скополамина или атропина), а также на введение бензодиазепиновых транквилизаторов и/или β-адреноблокаторов. В то же время тардивные двигательные расстройства (тардивные дискинезии, тардивные дистонии, тардивная акатизия, тардив-

ный тремор) никак не реагируют на применение антихолинергических корректоров (и могут даже усиливаться при их применении), и проявляют минимальную или слабую реакцию на применение бензодиазепинов и β-адреноблокаторов. Зато тардивные двигательные расстройства обычно очень хорошо и быстро реагируют на применение ингибиторов VMAT2 (резерпина, тетрабенезина или их производных) [9].

Согласно С. Янkelовичу, наиболее важно при дифференциальной диагностике тардивных двигательных расстройств с другими заболеваниями включить в круг рассмотрения следующие состояния [38]:

1. Болезнь Хантингтона;
2. Болезнь Вильсона-Коновалова;
3. Острая акатизия, острые лекарственные дискинезии и дистонии, вызываемые, например, приёмом леводопы, психостимуляторов, дофаминергических агонистов, антипсихотиков, антидепрессантов, опиоидов, лития и др.;
4. Акатизия отмены, дискинезии отмены и дистонические реакции отмены, связанные с резкой отменой алкоголя, тех или иных психотропных препаратов (например, антипсихотиков, антидепрессантов, бензодиазепинов) или психоактивных веществ;
5. Орофациальная дискинезия, связанная с отсутствием зубов (беззубая дискинезия);
6. Спонтанная (идиопатическая) орофациальная дискинезия;
7. Инсульт;
8. Хорея, вызванная аутоиммунными заболеваниями ЦНС.

## Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, несмотря на широкое распространение в современной психиатрии атипичных антипсихотиков, имеющих меньший потенциальный риск развития этого осложнения, вызванные длительным антипсихотическим лечением тардивные двигательные расстройства по-прежнему весьма распространены среди пациентов. Поэтому они и сегодня продолжают оставаться весьма актуальной и пока нерешённой проблемой, лежащей на стыке психиатрии и неврологии.

Особенно актуальна эта проблема для России и стран СНГ, в связи с такими «родимыми пятнами» постсоветской психиатрии, как гипердиагностика шизофрении, шизотипического расстройства и других расстройств шизофренического спектра, в ущерб выявляемости всех прочих форм психических расстройств (например, аффективных и тревожных расстройств, СДВГ, расстройств аутистического или обсессивно-компульсивного спектров), продолжающееся злоупотребление типичными антипсихотиками (включая особо нейротоксичный галоперидол), в том числе у пациентов пожилого и старческого возраста и, наоборот, у детей и подростков, в том числе при лечении непсихотических заболеваний, тенденция к завышению доз антипсихотиков, к необоснованной полинейролепсии.

Крайне важно то, что эти двигательные нарушения являются не просто косметической проблемой для пациента и его родственников. Они часто бывают тяжёлыми, могут сопровождаться сильной болезненностью в вовлечённых группах мышц, имеют трудно обратимый, а иногда и вообще необратимый характер, трудно поддаются лечению, часто приводят к значительной инвалидизации и социальной стигматизации пациента, значительно снижают его качество жизни, а иногда бывают и просто опасными

для жизни пациента (например, при нарушениях дыхания или глотания вследствие tardive дискинезии или дистонии соответствующих групп мышц).

Не менее важно также и то, что развитие tardивных двигательных расстройств сильно коррелирует с одновременным развитием резистентности к антипсихотикам и/или с проявлением так называемых tardивных психозов гиперчувствительности, tardивной дисфории.

Как мы показали в нашем обзоре, tardивные двигательные расстройства бывают очень клинически разнообразными. Поэтому представление о них практикующего врача не должно исчерпываться только лишь традиционным представлением о «давнем шизофренике, который как будто постоянно жуёт или облизывает губы». В список возможных проявлений tardивных двигательных расстройств входит и tardивная акатизия, и tardивная хорей, и tardивный тремор, и tardивные тики, и tardивный синдром Туретта.

Знание описанных нами в тексте статьи факторов риска развития этих расстройств очень важно для выработки врачом индивидуального подхода к планированию стратегии и тактики психотропной терапии у каждого конкретного пациента, к выбору препаратов и их доз, длительности терапии и режима введения, с учётом имеющихся именно у этого пациента факторов риска.

Во второй части нашей статьи мы рассмотрим существующие гипотезы о патофизиологических механизмах развития tardивных двигательных расстройств. Третья часть данной статьи будет посвящена методам профилактики и лечения этого тяжёлого и грозного осложнения длительной психотропной терапии.

#### Список литературы

1. Healy D. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press; 2009.
2. Schonecker M. Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen. *Nervenarzt*. 1957;28:550–553.
3. Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB, Brandborg G, Pakkenberg H. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1964;40:10–27. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1964.tb05731.x
4. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner Journal*. 2017;17(2):162–174.
5. Лихачев СА, Старцев АИ, Хвостова ИИ и др. Tardивная дискинезия: клиническая форма и диагностика // *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа*. 2015. Т. 4. № 28. С. 109–116.
6. Беккер ПА, Быков ЮВ, Морозов ПВ. *Выдающиеся психиатры XX века*. Издательство «Торредец», 2019. - 256 с.
7. Goldberg RJ. Tardive dyskinesia in elderly patients: an update. *J Am Med Dir Assoc*. 2002;3(3):152–161.
8. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge university press; 2013.
9. Vasan S, Padhy RK. Tardive Dyskinesia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018–2017 Oct 9.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
11. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Case studies*. Volume 2. Cambridge university press; 2015.
12. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Prescriber's Guide*. Cambridge university press; 2017.
13. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1186–1194. DOI: 10.1056/NEJM199104253241707
14. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3pii: tre-03-161-4138-1. DOI: 10.7916/D88P5Z71
15. Mehanna R, Jankovic J. Respiratory disorders associated with dystonia. *Mov Disord*. 2012;27:1816–1819. DOI: 10.1002/mds.25269
16. Yassa R, Lal S. Respiratory irregularity and tardive dyskinesia. A prevalence study. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73:506–510. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1986.tb02717.x
17. Burke RE, Kang UJ, Jankovic J, Miller LG, Fahn S. Tardive akathisia: an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov Disord*. 1989;4:157–175. DOI: 10.1002/mds.870040208
18. Беккер ПА, Быков ЮВ. Акатизия: клинический анализ патологии с рекомендациями и обзором литературы. Опубликовано 10.06.2015 на портале Consilium Medicum [https://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi\\_akathisia2.pdf](https://con-med.ru/upload/iblock/ea/psi_akathisia2.pdf) Доступ проверен 13.07.2020
19. Bhidayasiri R, Boonyawairoj S. Spectrum of tardive syndromes: clinical recognition and management. *Postgrad Med J*. 2011;87:132–141. DOI: 10.1136/pgmj.2010.103234
20. Fountoulakis KN, Samara M, Siapera M, Iacovides A. Tardive Tourette-like syndrome: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26:237–242. DOI: 10.1097/YIC.0b013e32834aa924
21. Stacy M, Jankovic J. Tardive tremor. *Mov Disord*. 1992;7:53–57. DOI: 10.1002/mds.870070110
22. Kuo SH, Jankovic J. Tardive Gait. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:198–201. DOI: 10.1016/j.clineuro.2007.09.013
23. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics*. 1985;26(4):305–313. DOI: 10.1016/S0033-3182(85)72863-0
24. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):414–425.
25. Gebhardt S, Härtling F, Hanke M, Mittendorf M, Theisen FM, Wolf-Ostermann K, Grant P, Martin M, Fleischhaker C, Schulz E, Remschmidt H. Prevalence of movement disorders in adolescent patients with schizophrenia and in relationship to predominantly atypical antipsychotic treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(7):371–382. DOI: 10.1007/s00787-006-0544-5
26. Kim J, Macmaster E, Schwartz TL. Tardive dyskinesia in patients treated with atypical antipsychotics: case series and brief review of etiologic and treatment considerations. *Drugs Context*. 2014; 3: 212259 doi:10.7573/dic.212259.
27. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ, Bailey A, Fell RL, McAdams LA. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(9):756–765. DOI: 10.1001/archpsyc.1995.03950210050010
28. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1521–1528. DOI: 10.1176/ajp.155.11.1521
29. Woerner MG, Correll CU, Alvir JM, Greenwald B, Delman H, Kane JM. Incidence of tardive dyskinesia with risperidone or olanzapine in the elderly: results from a 2-year, prospective study in antipsychotic-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1738–1746. DOI: 10.1038/npp.2011.55
30. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):e264–e278. DOI: 10.4088/JCP.16r10832
31. Демчева НК, Творогова НА. Психиатрическая помощь населению в 2012 году. Аналитический обзор/под ред. профессора ЗИ Кекелидзе и профессора БА Казаковцева-М.: ФГБУ «ГНЦССП им. ВП Сербского» МЗ РФ.-2012.-82 с.
32. Казаковцев БА, Демчева НК, Сидорюк ОВ, Творогова НА, Пронина ЛА. Состояние психиатрических служб и распространённость психических расстройств в Российской Федерации в 2013-2015 годах. // *Психическое здоровье*. 2016. Т. 14. № 7. С. 3-22.
33. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ. Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных // *Под ред. Гурович ИЯ, Шмуклер АБ-М.: ИД Медпрактика-М.* – 2015.
34. Казаковцев БА, Демчева НК с соавт. Реформирование психиатрических служб и показатели заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2014-2016 гг // *Психическое здоровье*. 2017. Т. 15. №. 10. С. 15-26.
35. Tenback DE, Bakker PR, van Harten PN. Risk factors for tardive movement disorders in schizophrenia [in Dutch]. *Tijdschr Psychiatr*. 2015;57(2):120–124.
36. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1215–1238. DOI: 10.2147/DDDT.S133205
37. Silver H, Aharon N, Schwartz M. Attention deficit-hyperactivity disorder may be a risk factor for treatment-emergent tardive dyskinesia induced by risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):112–4. DOI: 10.1097/00004714-200002000-00025
38. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1371–80. DOI: 10.2147/NDT.S30767
39. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Alvir J, Bergmann KJ, Borenstein M, Schooler NR, Mukherjee S, Rotrosen J, Rubinstein M, et al. The prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(1):34–42.
40. Go CL, Rosales RL, Caraos RJ, Fernandez HH. The current prevalence and factors associated with tardive dyskinesia among Filipino schizophrenic patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:655–659. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.02.015
41. Connor DF, Fletcher KE, Wood JS. Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 (12):967–974. DOI: 10.4088/jcp.v62n1209
42. Wonodi I, Adami HM, Cassady SL, Sherr JD, Avila MT, Thaker GK. Ethnicity and the course of tardive dyskinesia in outpatients presenting to the motor disorders clinic at the Maryland psychiatric research center. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(6):592–598. DOI: 10.1097/01.jcp.0000144888.43449.54
43. Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*. 1987;22(1):67–72. DOI: 10.1016/0006-3223(87)90131-4
44. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012;27:935–946. DOI: 10.1002/mds.25011
45. Baizabal-Carvallo JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neurol Transm*. 2013;120(11):1579–89 DOI: 10.1007/s00702-013-1023-z
46. Baizabal-Carvallo JF, Stocco A, Jankovic J. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. *Mov Disord*. 2013;28:543–547. DOI: 10.1002/mds.25354
47. Blanchet PJ, Popovici R, Guitard F, Rompré PH, Lamarche C, Lavigne GJ. Pain and denture condition in edentulous orodyskinesia: comparisons with tardive dyskinesia and control subjects. *Mov Disord*. 2008;23:1837–1842. DOI: 10.1002/mds.22102

# Суицидальное поведение у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией

Н.Р. Тулбаева<sup>1,3</sup>, И.С. Ефремов<sup>1,2</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>2,4</sup>, У.С. Ефремова<sup>1</sup>, А.Е. Абдрахманова<sup>1</sup>, А.Р. Асадуллин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Республиканский клинический психотерапевтический центр Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Республика Башкортостан, г. Уфа

<sup>4</sup> Международный научно-образовательный центр нейрropsychиатрии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

## Резюме

Самоубийство является серьезной проблемой общественного здравоохранения, на долю которой приходится почти миллион смертей в год. Суицидальное поведение часто связано с употреблением алкоголя и депрессивными расстройствами. При этом одновременное появление указанных феноменов приводит к экспоненциальному росту суицидального риска. Целью настоящего исследования стало установить клинические ассоциации суицидального поведения в периоде воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, имеющих и не имеющих депрессивные расстройства (F 10.2). Было проведено кросс-секционное исследование, которое включало 402 пациента. Для определения наличия депрессивного эпизода использовались критерии МКБ-10. С целью измерения выраженности депрессии использовалась Шкала оценки депрессии Монтомгери-Асберг. Для изучения суицидального поведения была применена Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений. В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии была сформирована основная группа (пациенты с депрессивным расстройством) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства). В результате исследования авторы пришли к выводу, что наличие коморбидной депрессии у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя ассоциировано с повышенным суицидальным риском, а именно более высокой частотой встречаемости в анамнезе суицидальных идей (и их интенсивности при наличии) и попыток суицида.

**Ключевые слова:** самоубийство, суицид, суицидальное поведение, зависимость от алкоголя, депрессивные расстройства, алкоголизм, депрессия.

**Для цитирования:** Н.Р. Тулбаева, И.С. Ефремов, Р.Ф. Насырова, У.С. Ефремова, А.Е. Абдрахманова, А.Р. Асадуллин. Суицидальное поведение у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидной депрессией. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 20–25.

## Suicidal behavior in patients with alcohol dependence and comorbid depression

N.R. Tulbaeva<sup>1,3</sup>, I.S. Efremov<sup>1,2</sup>, R.F. Nasyrova<sup>2,4</sup>, U.S. Efremova<sup>1</sup>, A.E. Abdrakhmanova<sup>1</sup>, A.R. Asadullin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa

<sup>2</sup> M. Bekhterev National Medical Research Center for Neurology and Psychiatry, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> State Budgetary Institution of Healthcare of the Republic of Bashkortostan Republican Clinical Psychotherapy Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa,

<sup>4</sup> International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara

## Abstract

Suicide is a serious public health problem, accounting for almost a million deaths a year. Suicidal behavior is often associated with alcohol use and depressive disorders. At the same time, the simultaneous appearance of these phenomena leads to an exponential increase in suicide risk. The aim of this study was to establish clinical associations of suicidal behavior during abstinence in patients with alcohol dependence syndrome, who have and do not have depressive disorders (F 10.2). A cross-sectional study was conducted, which included 402 patients. ICD-10 criteria were used to determine the presence of a depressive episode. In order to measure the severity of depression, the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale was used. The Columbia Suicide Severity Rating Scale was used to study suicidal behavior. Depending on the presence of an episode of depression at the time of examination, a main group (patients with depressive disorder) and a comparison group (patients without depressive disorder) were formed. As a result of the study, the authors concluded that the presence of comorbid depression in patients with alcohol dependence syndrome is associated with an increased risk of suicide, namely, a higher frequency of occurrence in the history of suicidal ideas (and their intensity if present) and suicide attempts.

**Key words:** suicide, suicide, suicidal behavior, alcohol dependence, depressive disorders, alcoholism, depression.

**For citation:** N.R. Tulbaeva, I.S. Efremov, R.F. Nasyrova, U.S. Efremova, A.E. Abdrakhmanova, A.R. Asadullin. Suicidal behavior in patients with alcohol dependence and comorbid depression. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 20–25.

## Введение

Самоубийство является серьезной проблемой общественного здравоохранения, на долю которой приходится почти миллион смертей в год во всем мире, и которая оказывает разрушительное воздействие, как на отдельного индивида, так и имеет негативные микро- и макросоциальные последствия [Heinsch M et al, 2020], и оно способствуют более чем 2,4% глобального бремени болезней в 2020 году [Abdu Z et al, 2020]. Так, например, уровень самоубийств в США вырос на 35%, за последние два десятилетия, несмотря на значительные успехи по выявлению факторов риска и совершенствования профилактических мероприятий [Vandoros S et al, 2021]. В Японии, в 2017 году самоубийства были первой ведущей причиной смерти

среди лиц в возрасте от 10 до 39 лет, а уровень самоубийств в стране является самым высоким среди всех членов G7 [Nomura K et al, 2021].

Психические расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, тесно связаны с самоубийством [Асадуллин АР et al, 2017]. Они могут создавать дополнительные сложности и проблемы для людей, испытывающих суицидальные мысли, например, при обращении за помощью [Abdu Z et al, 2020]. Актуальность этой проблемы становится еще более очевидной в свете того факта, что депрессия и расстройства, связанные с употреблением алкоголя, являются наиболее распространенными диагнозами у людей с суицидальными мыслями, и что риск самоубийства возрастает экспоненциально, ко-



гда эти расстройства возникают одновременно [Ефремов ИС et al, 2020; Perez J et al 2020; Зотов ПБ et al, 2012]. Девяносто процентов людей, которые погибают в результате самоубийства, имеют одно или несколько сопутствующих психических расстройств [Nomura K et al, 2021]. Риск самоубийства наиболее высок среди пациентов с биполярным расстройством (OR=7,77) и однополярным аффективным расстройством (OR=6,67), за которыми следуют шизофрения (OR=6,55) и тревожные расстройства (OR=3,57–6,64) [Brådvik L, 2018]. Риск самоубийства еще больше возрастает, когда психические расстройства сочетаются с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [Heinsch M et al, 2020]. Исследования показывают, что мужчины с сопутствующей депрессией и употреблением алкоголя имеют самый высокий долгосрочный риск самоубийства – 16,2% [Piras IS et al, 2022; Разводовский ЮЕ et al, 2018].

В то время как расстройства настроения являются одними из наиболее важных факторов риска самоубийства [Brådvik L, 2018], сопутствующая патология с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя и психоактивных веществ, значительно повышает уязвимость к суицидальным мыслям и попыткам [Rizk MM et al, 2021]. Согласно мета-анализу Richard-Devantoy S. et al. (2015) увеличение риска, при совместно протекающей АЗ и депрессии может реализовываться через феномен когнитивного дефицита, возникающий в результате неоднократного злоупотребления алкоголем и, также, характерного для депрессии, соответственно он может нарушить регуляцию эмоций, принятие решений и контроль поведения [Richard-Devantoy S et al, 2015].

Сочетание депрессии со злоупотреблением алкоголем может увеличить риск самоубийства. Perez J. et al 2020, используя методику посмертного психологического анализа 101 человека, погибших в результате самоубийства, определили, что злоупотреблением алкоголем в сочетании с депрессией повышает риск завершённого суицида. Они определили: люди, отвечающие критериям как депрессивного расстройства, так и расстройства, связанного с употреблением алкоголя, по сравнению с имеющими в анамнезе только депрессию, как правило, были моложе и имели более высокие показатели стрессовых жизненных событий в течение шести месяцев, предшествовавших смерти [Perez J et al 2020]. Согласно опубликованному исследованию Orpana H. et al. 2021, примерно четверть смертей от самоубийств в Канаде связана с употреблением алкоголя [Orpana H et al, 2021]. Многомерный логистический регрессионный анализ студентов Университета Метту (Эфиопия), показал, что один из основных факторов риска суицидального поведения, является высокий уровень употребления алкоголя [Abdu Z et al, 2020]. Неблагоприятная эпидемическая ситуация также может привести к увеличению суицидального поведения [Зотов ПБ et al, 2020].

Интересно исследование влияния стратегии ужесточения антиалкогольной политики на уровень суицидов, например, в Австралии, России и ряде стран, которые привели к достоверному снижению уровня суицидов в этих странах [Kölves K et al, 2020]. Национальное исследование, проведенное в Канаде в 1998–2018 гг. обнаружило связь между продажами алкоголя, ежегодным потреблением алкоголя на душу населения и уровнем самоубийств [Orpana H et al, 2021]. Уманский М. С. и др. показали, что увеличение потребления алкоголя на 1 литр в России сопровождается ростом числа суицидов среди мужчин на 7%, а среди женщин на 3,2% [Уманский МС et al, 2018].

## Концепции коморбидности психических заболеваний и злоупотребления алкоголем

Существует несколько концепций, объясняющих патомеханизм развития употребления психоактивных веществ у пациентов с психическими расстройствами и развития психических расстройств у лиц, злоупотребляющих алкоголем или ЗА. Одним из них является нарушение биологической реакции на стресс, которая подразумевает нарушение взаимных функциональных связей между лимбической системой, гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками. Существует ряд исследований распространённости психических расстройств в популяции пациентов с алкогольной зависимостью, а также распространённости расстройств, связанных с употреблением алкоголя, среди пациентов с другими психическими расстройствами.

## Общие нейробиологические особенности самоубийств у лиц, страдающих депрессией и АЗ

Лица с АЗ и депрессией имеют ряд общих нейробиологических характеристик с лицами, склонными к самоубийству. Были обнаружены признаки нарушения обмена серотонина (5-гидрокситриптамина; 5-НТ) при вскрытии мозга погибших самоубийц, а также в спинномозговой жидкости (ликворе) лиц, выживших при попытке суицида [Rizk MM et al, 2021]. Снижение плотности 5-НТ1А рецепторов и сниженная активность транспортера серотонина также были обнаружены в префронтальных областях мозга лиц страдающих АЗ и аналогичные изменения были обнаружены при исследовании пациентов с депрессией, а серотонинергическая дисфункция признана ведущей в патогенезе депрессии [Zięba A et al, 2022]. АЗ и суицидальное поведение могут иметь общую генетическую связь с промоторной областью гена-переносчика серотонина (SLC6A4) [Targum SD et al, 2022]. Функциональный полиморфизм 5-НТTLPR, в частности, “короткий” (S) аллель, ассоциирован с дефицитом обратного захвата серотонина, и ассоциирован с суицидальным поведением, особенно с множественными и высоко летальными попытками [Targum SD et al, 2022]. Высокая частота аллеля S гена SLC6A4 ассоциирована с большей частотой рецидива и тяжестью у пациентов с алкогольной зависимостью [Piras IS et al, 2022]. У лиц с суицидальным поведением в анамнезе страдающих АЗ и депрессией наблюдаются перекрывающиеся морфометрические изменения мозга. Суицидальное поведение связано с уменьшением объема серого вещества в различных частях дорсолатеральной префронтальной коры (dlPFC), участвующих в принятии решений и ингибирующем контроле [Lozupone M et al, 2022]. У лиц, употребляющих алкоголь, также наблюдается снижение объема серого вещества в этих областях, а также в областях, связанных с вознаграждением, таких как миндалина, передний островок и прилежащее ядро [Sebold M et al, 2021]. Кроме того, пациенты как с депрессией, алкоголизмом, так и с суицидальным поведением, имеют меньший объём и плотность префронтальной коры по сравнению с контролем [Zięba A et al, 2022; Yokoyama S et al, 2021]. Таким образом, было высказано предположение, что серотонинергическая дисфункция может отражать общий путь к суицидальному поведению, возможно, опосредованному лежащей в основе депрессией или АЗ.

Альтернативная версия, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГПА), фактически нарушение нормальной биологической реакции на стресс. Так, например, гиперактивная реакция ГПА была выявлена как у лиц, зависимых от алкоголя, так и у лиц, склонных к

самоубийству [Stanley B et al, 2019]. Более того, острая алкогольная интоксикация связана со стрессоподобным повышением реакции кортизола [Lovallo WR, 2006]. Гиперактивные реакции кортизола также были продемонстрированы у лиц с тяжелой депрессией [Zięba A et al, 2022]. Предположительно, нарушение регуляции оси НРА может повысить риск как злоупотребления алкоголем и АЗ, так и самоубийства.

В настоящее время ни одна нейробиологическая модель, ни одна рейтинговая шкала или клинический алгоритм не могут точно предсказать риск самоубийства, поскольку суицидальное поведение проистекает из сочетания множества предрасполагающих и одновременных факторов риска. Кроме того, самоубийство трудно предсказать, как показано в одном отчете, согласно которому 83% смертей в результате самоубийства были неожиданными или неизбежными [Brodsky BS et al, 2018]. Поэтому разумная клиническая оценка и суждение являются ключевыми подходами к превенции суицидов, в том числе у пациентов с двойным диагнозом: алкоголизма и депрессии.

**Цель:** установить клинические ассоциации суицидального поведения в периоде воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, имеющих и не имеющих депрессивные расстройства (F 10.2).

### Материал исследования

Было проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) в периоде воздержания и сопутствующими депрессивными нарушениями. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол от 27.02.2019 №2).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения:

1. Наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя»;
2. Подписанное добровольное информированное согласие;
3. Возраст не младше 18 и не старше 55 лет;
4. Не менее месяца состояния подтвержденного воздержания, клинический опрос и лабораторное исследование уровня гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ) (референсные значения: 10 – 71 Ед/л) и суммарного углеводдефицитного трансферрина (CDT) (референсные значения ниже CDT <1,3 %).
5. Отсутствие приема психотропных препаратов на момент обследования.

Критерии невключения:

1. Потребление алкоголя в течении месяца до включения в исследование;
2. Наличие зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина;
3. Наличие объективных причин, затрудняющих вербальный контакт;
4. Наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20-F29), деменция (F00-F03), умственная отсталость (F70-F79), соматическая патология в стадии декомпенсации.
5. Отсутствие состояния подтвержденного воздержания не менее месяца клинически и лабораторно, превышение референсных значений уровня гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ) и суммарного углеводдефицитного трансферрина (CDT).

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Характеристика выборки. Обследование пациентов прошло с июня 2019 года по декабрь 2021 года. Был проведен отбор пациентов с соответствующими критериями МКБ-10, критериям F10.2 – синдрома зависимости от алкоголя, проходивших амбулаторное наблюдение в наркологическом диспансере, не ранее месяца и не более двух месяцев после выписки из стационара. У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии, фаза ранней ремиссии. Все пациенты сдали лабораторные анализы, подтверждающие трезвость (ГГТ и CDT). Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. Скринировано 446 пациентов, 44 не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. В итоговую выборку попали 402 пациента. Средний возраст пациентов составил  $42,47 \pm 7,5$  лет. Среди включенных в исследование: 23,4% (94/402) – женщины, 76,6% (308/402) – мужчины, что, в целом, соответствует распределению по полу в генеральной совокупности у страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения.

В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии была сформирована основная группа (пациенты с депрессивным расстройством) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства). В основную группу попали 128 испытуемых, среди которых 31% (40/128) – женского пола, 69% (88/128) – мужского пола. В группу сравнения были включены 274 пациента, среди которых 20% (54/274) – женского пола, (80%) 220/274 – мужского пола. Группы не отличались по возрастному составу. Были выявлены отличия по половому составу, в группе пациентов с депрессией чаще встречались женщины, нежели мужчины (Хи-квадрат = 6,487;  $p=0,011$ ).

### Методы исследования

Для определения наличия депрессивного эпизода использовали критерии МКБ-10. С целью измерения выраженности депрессии использовалась Шкала оценки депрессии Монгмери-Асберг (MADRS; Montgomery S.A., Asberg M., 1979), которая также позволяет оценить преобладание отдельных симптомов депрессии. Для изучения суицидального поведения была применена Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (C-SSRS, Columbia Suicide Severity Rating Scale, Posner K. et al., 2007), которая позволяет выявить наличие и интенсивность суицидальных идей, возникающих у пациента на протяжении жизни. Также при проведении анализа мы оценивали наличие попытки суицида в анамнезе и наличие аутоагрессивного поведения (самопорезов) в анамнезе. Статистическая обработка проводилась с применением программного пакета IBM SPSS Statistics 26. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро-Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий  $\chi^2$  (Хи-квадрат Пирсона). При сравнении количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Мы оценили частоту встречаемости суицидального поведения у пациентов с коморбидной депрессией в ремиссии и без таковой с применением критерия Хи-квадрат. Результаты отражены в таблице 1.

Анализируя полученные результаты, можно сделать заключение, что в группе пациентов с коморбидной депрессией значительно чаще встречаются в анамнезе суици-

дальные идеи, чаще встречались суицидальные попытки. Также была обнаружена тенденция, отражающая ассоциацию самоповреждений в анамнезе и коморбидной депрессии.

**Обсуждение**

Как было представлено выше, сосуществование алкогольной зависимости и других психических расстройств является относительно распространенным явлением, и является рискованным для суицидального поведения. Это

**Таблица 1. Сравнение встречаемости суицидальных идей, суицидальных попыток и самоповреждений в анамнезе у пациентов с коморбидной депрессией и без таковой**

№	Признак	Основная группа	%	Группа сравнения	%	Хи-квадрат	p-value
1.	Наличие суицидальных идей в анамнезе	60/128	47	60/274	22	25,992	0,000*
2.	Суицидальная попытка в анамнезе	20/128	16	20/274	7	6,749	0,009*
3.	Наличие самоповреждения в анамнезе (самопорезов)	28/128	22	39/274	14	3,668	0,055

\* p<0,05

**Таблица 2. Сравнение интенсивности суицидальных идей у пациентов с коморбидной депрессией и без таковой**

№		Пациенты с коморбидной депрессией		Пациенты без коморбидной депрессии		U	p-value
		Rank Sum	N	Rank Sum	N		
1.	Интенсивность суицидальных идей	4318	60	2942	60	1112	0,000*

\* p<0,05

**Таблица 3. Корреляционные связи между интенсивностью суицидальных идей и симптомами депрессии по шкале MADRS**

№		R	t	p-value
1.	Объективные (видимые) признаки подавленности	0,241703	4,97554	0,000001*
2.	Субъективные признаки подавленности	0,302139	6,33112	0,000000*
3.	Внутреннее напряжение	0,289937	6,05142	0,000000*
4.	Недостаточный сон	0,168585	3,41639	0,000700*
5.	Снижение аппетита	0,087001	1,74445	0,081850
6.	Нарушение концентрации внимания	0,245612	5,06113	0,000001*
7.	Апатия	0,133147	2,68350	0,007589*
8.	Утрата способности чувствовать	0,236633	4,86492	0,000002*
9.	Пессимистические мысли	0,248815	5,13145	0,000000*
10.	Суицидальные мысли	0,563254	13,61639	0,000000*
11.	Общий балл (MADRS)	0,325035	6,86533	0,000000*

\* p<0,05

дальние идеи, чаще встречались суицидальные попытки. Также была обнаружена тенденция, отражающая ассоциацию самоповреждений в анамнезе и коморбидной депрессии.

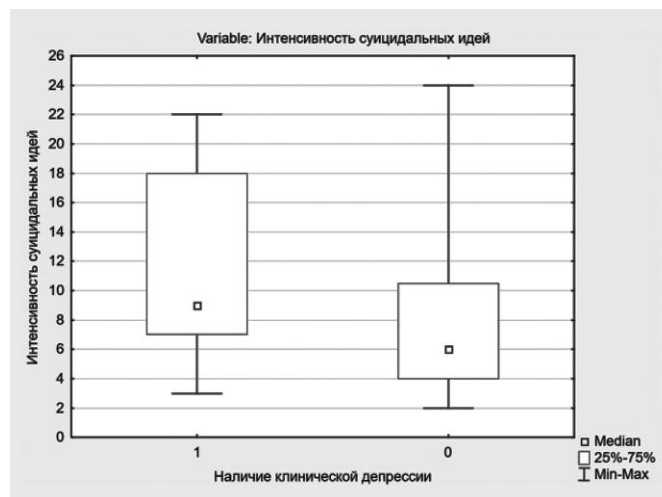
Также мы сравнили интенсивность суицидальных идей при их наличии у пациентов с коморбидной депрессией и без таковой с применением U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в таблице 2.

По данным, представленным в таблице, можно сделать заключение, что интенсивность суицидальных идей при их наличии в анамнезе более выражена при наличии коморбидной депрессии в период ранней ремиссии (Рисунок 1).

Также был проведен поиск корреляционных связей между выраженностью интенсивности суицидальных идей и выраженностью симптомов депрессии по шкале MADRS. Результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, в таблице показано, что интенсивность суицидальных идей при их наличии в анамнезе ассоциирована практически со всеми симптомами депрессии по

**Рисунок 1. Сравнение интенсивности суицидальных идей у пациентов с коморбидной депрессией и без таковой**





совместное возникновение влечет за собой очень важные клинические последствия, которые следует принимать во внимание во время терапии.

Наши результаты подтверждают гипотезу о том, что АЗ связана с суицидальным поведением у людей с депрессией. Наблюдаемые ассоциации сохранились после учета возможных факторов, приводящих к ложноположительным результатам (социально-демографические особенности, половые отличия, возраст). Так, например, наличие суицидальных идей в анамнезе, у пациентов, зависимых от алкоголя, с детектированной клинической депрессией было вдвое выше 47%, по сравнению с группой пациентов с алкогольной зависимостью, но без признаков депрессии (22% ( $p=0,000$ )). Таким образом, наше исследование расширяет результаты мета-анализа Darvishi N. et al (2015) и Witt K. et al (2021), показывающего, что симптомы депрессии значительно повышают частоту наличия суицидальных идей у пациентов с АЗ. Результаты нашего исследования согласуются с рядом зарубежных исследований, показавших, что пациенты с АЗ, удовлетворяющие клиническим критериям депрессии, имеют особенно высокий риск суицидального поведения (СП) [Heinsch M et al, 2020; Brådvik L, 2018; Darvishi N et al, 2015; Witt K et al, 2021]. Также наравне с ранее опубликованными исследованиями, мы обнаружили статистические корреляции между наличием клинической депрессии и попытками суицида [Уманский МС et al, 2018; Zakhour M et al, 2021].

Также, в группе пациентов, страдающих АЗ и депрессией, был определен более высокий уровень баллов согласно шкале MADRS, который был достоверно выше практически по всем симптомам, по сравнению с группой контроля, что перекликается результатами исследования группы Asp M. et al (2021) и Zakhour M. et al (2021) [Asp M et al, 2021; Zakhour M et al, 2021]. Таким образом, группа, имеющая коморбидное депрессивное расстройство, как правило, имела более серьезные симптомы СП, что может свидетельствовать о том, что пациенты с АЗ и коморбидной депрессией имеют значительно более высокий риск СП и должны требовать большего внимания. Современные исследования в области двойной диагностики сосредоточены на объяснении ее патомеханизмов. Злоупотребление алкоголем может оказывать негативное влияние на психическое здоровье, поскольку оно часто сочетается с расстройствами настроения; на самом деле эта сопутствующая патология может быть циклическим взаимодополняющим процессом. В тоже время, возможен и обратный эффект, описанный Watts M. (2008), когда большинство людей с расстройствами настроения злоупотребляют алкоголем в поисках удовольствия и расторможенности или для уменьшения эмоциональных, поведенческих и когнитивных симптомов депрессии [Watts M, 2008]. Однако состояние опьянения, вызванное злоупотреблением алкоголем, может усилить импульсивность и способствовать возникновению мыслей и чувств безнадежности и печали, тем самым ухудшая симптомы расстройства настроения. А вызванное алкоголем снижение контроля лобной доли, может способствовать принятию деструктивного решения. В нашем исследовании расстройства настроения были связаны с АЗ, однако мы не смогли установить причинно-следственную связь между этими расстройствами, и определить степень их отдельного влияния на СП.

Необходимо признать некоторые ограничения. Во-первых, мы не оценивали злокачественность алкогольной зависимости и количественные характеристики употребления алкоголя в обеих группах. Во-вторых, из-за дизайна исследования причинно-следственная связь не может

быть обнаружена. С другой стороны, сильные стороны нашего исследования связаны с дизайном рандомизированной выборки, который обеспечивает репрезентативность групп исследования.

## Вывод

Можно сделать вывод, что наличие коморбидной депрессии у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя ассоциировано с повышенным суицидальным риском, а именно более высокой частотой встречаемости в анамнезе суицидальных идей (и их интенсивности при наличии) и попыток суицида. Сопутствующая патология между злоупотреблением алкоголем и психическими расстройствами требует большего внимания со стороны общественно-здравоохранения и указывает на большую потребность в программах профилактики злоупотребления алкоголем и совершенствования алкополитики государства.

## Список литературы

1. Асадуллин А.Р., Асадуллина Г.М., Тимербулатова М.Ф. и др. Анализ суицидального поведения у потребителей «дизайнерских» наркотических средств // Педагогический журнал Башкортостана. 2017. № 1 (68). С. 112–118. [Asadullin A.R., Asadullina G.M., Timerbulatova M.F et al. Analysis of suicidal behavior among consumers of "designer" drugs // Pedagogical journal of Bashkortostan. 2017. N. 1 (68). S. 112–118. (In Russ.)]
2. Ефремов И. С., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф. и др. Исследование ассоциации суицидального поведения и расстройств сна у людей с алкогольной зависимостью // Неврологический вестник. 2020. Т. 52. № 2. С. 63–66. [Efremov I. S., Asadullin A.R., Nasyrova R.F. et al. Study of the association of suicidal behavior and sleep disorders in people with alcohol dependence // Neurological Bulletin. 2020. T. 52. N. 2. S. 63–66. (In Russ.)]
3. Зотов П. Б., Положий Б. С. Пандемии и суицид: идеальный шторм и момент истины // Суицидология. 2020. Т. 11. № 1 (38). С. 3–38. [Zotov P. B., Polozhii B. S. Pandemics and suicide: the perfect storm and the moment of truth // Suicidology. 2020. T. 11. N. 1 (38). S. 3–38. (In Russ.)]
4. Зотов П. Б., Уманский М. С. Суицидальное поведение больных алкоголизмом позднего возраста в условиях синдрома отмены алкоголя (на примере Юга Тюменской области) // Суицидология. 2012. Т. 3. № 3 (8). С. 41–47. [Zotov P. B., Umanskii M. S. Suicidal behavior of patients with alcoholism of late age in conditions of alcohol withdrawal syndrome (on the example of the South of the Tyumen region) // Suicidology. 2012. T. 3. N. 3 (8). S. 41–47. (In Russ.)]
5. Разводовский Ю. Е., Зотов П. Б. Алкоголь как фактор гендерной разницы уровня общей смертности в России // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 3 (100). С. 56–61. DOI: 10.26617/1810-3111-2019-1(102)-56-61. [Razvodovskii Yu. E., Zotov P. B. Alcohol as a factor in the gender difference in the level of total mortality in Russia // Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2018. N. 3 (100). S. 56–61. (In Russ.) DOI: 10.26617/1810-3111-2019-1(102)-56-61.]
6. Уманский М.С., Хохлов М.С., Зотова Е.П. и др. Завершённые суициды: частота выявления алкоголя // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 14. № 3. С. 171–173. [Umanskii M. S., Khokhlov M.S., Zotova E.P. et al. Completed suicides: the frequency of alcohol detection // Medical Science and Education of the Urals. 2018. T. 14. N. 3. S. 171–173. (In Russ.)]
7. Abdu Z., Hajure M., Desalegn D. Suicidal behavior and associated factors among students in Mettu University, South West Ethiopia, 2019: an institutional based cross-sectional study // Psychology research and behavior management. 2020. T. 13. P. 233–243. DOI: 10.2147/PRBM.S240827.
8. Asp M., Ambrusab L., Reis M. et al. Differences in antipsychotic treatment between depressive patients with and without a suicide attempt // Comprehensive psychiatry. 2021. T. 109: 152264. DOI: 10.1016/j.comppsy. 2021.152264.
9. Brådvik L. Suicide risk and mental disorders // International journal of environmental research and public health. 2018. T. 15. No. 9. DOI: 10.3390/ijerph15092028.

10. Brodsky B. S., Spruch-Feiner A., Stanley B. The zero suicide model: Applying evidence-based suicide prevention practices to clinical care //Frontiers in psychiatry. 2018. Т. 9. P. 33. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00033.
11. Darvishi N., Farhadi M., Haghtalab T. et al. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis //PloS one. 2015. Т. 10. N. 5: e0126870. DOI: 10.1371/journal.pone.0126870.
12. Heinsch M., Sampson D., Huens V. et al. Understanding ambivalence in help-seeking for suicidal people with comorbid depression and alcohol misuse //PloS one. 2020. Т. 15. N. 4: e0231647. DOI: 10.1371/journal.pone.0231647.
13. Kölves K., Chitty K.M., Wardhani R. et al. Impact of alcohol policies on suicidal behavior: A systematic literature review //International journal of environmental research and public health. – 2020. Т. 17. N. 19: 7030. DOI: 10.3390/ijerph17197030.
14. Lovallo W. R. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk //International Journal of Psychophysiology. 2006. Т. 59. N. 3. P. 195-202. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2005.10.007.
15. Lozupone M., Mollica A., Berardino G. et al. Could epigenetics play a role in suicidal behavior in older age? //Epigenomics. 2022. Т. 14. N. 2. P. 73-79. DOI: 10.2217/epi-2021-0390.
16. Nomura K., Minamizono S., Maeda E. et al. Cross-sectional survey of depressive symptoms and suicide-related ideation at a Japanese national university during the COVID-19 stay-home order //Environmental health and preventive medicine. 2021. Т. 26. N. 1. P. 30. DOI: 10.1186/s12199-021-00953-1.
17. Orpana H., Giesbrecht N., Hajee A. et al. Alcohol and other drugs in suicide in Canada: opportunities to support prevention through enhanced monitoring //Injury prevention. 2021. Т. 27. N. 2. P. 194-200. DOI: 10.1136/injuryprev-2019-043504.
18. Perez J., Beale E., Overholser J. et al. Depression and alcohol use disorders as precursors to death by suicide //Death studies. 2020. Т. 46. N. 3. P. 619-627. DOI: 10.1080/07481187.2020.1745954.
19. Piras I.S., Huentelman M.J., Pinna F. et al. A review and meta-analysis of gene expression profiles in suicide //European Neuropsychopharmacology. 2022. Т. 56. P. 39-49. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.12.003.
20. Richard-Devantoy S., Berlim M. T., Jollant F. Suicidal behaviour and memory: A systematic review and meta-analysis //The World Journal of Biological Psychiatry. 2015. Т. 16. N. 8. P. 544-566. DOI: 10.3109/15622975.2014.925584.
21. Rizk M.M., Herzog S., Dugad S. et al. Suicide risk and addiction: the impact of alcohol and opioid use disorders //Current addiction reports. 2021. Т. 14. p. 1-14. DOI: 10.1007/s40429-021-00361-z.
22. Sebold M., Müller C.A., Garbusow M. et al. Neurobiology of Alcohol Dependence //Textbook of Addiction Treatment. 2021. P. 9-20. DOI:10.1007/978-3-030-36391-8\_2.
23. Stanley B., Michel C.A., Galfalvy H.C. et al. Suicidal subtypes, stress responsivity and impulsive aggression //Psychiatry research. 2019. Т. 280: 112486. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112486.
24. Targum S. D., Schappi J., Koutsouris A. et al. A novel peripheral biomarker for depression and antidepressant response //Molecular psychiatry. 2022. DOI: 10.1038/s41380-021-01399-1.
25. Vantoros S., Kawachi I. Economic uncertainty and suicide in the United States //European journal of epidemiology. 2021. Т. 36. N. 6. P. 641-647. DOI: 10.1007/s10654-021-00770-4.
26. Watts M. Understanding the coexistence of alcohol misuse and depression //British journal of nursing. 2008. Т. 17. N. 11. P. 696-699. DOI: 10.12968/bjon.2008.17.11.29614.
27. Witt K., Chitty K.M., Wardhani R. et al. Effect of alcohol interventions on suicidal ideation and behaviour: A systematic review and meta-analysis //Drug and alcohol dependence. 2021. Т. 226: 108885. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108885.
28. Yokoyama S., Sugisaki T., Ryota Y. et al. Transient glyphosate encephalopathy due to a suicide attempt //Neuropsychopharmacology reports. 2021. Т. 41. N. 3. P. 444-447. DOI: 10.1002/npr2.12201.
29. Zakhour M., Haddad C., Sacre H. et al. Suicidal ideation among Lebanese adults: scale validation and correlates //BMC psychiatry. 2021. Т. 21. N.1: 100. DOI: 10.1186/s12888-021-03111-7.
30. Zięba A., Stępnicki P., Matosiuk D. et al. Overcoming Depression with 5-HT2A Receptor Ligands //International Journal of Molecular Sciences. 2022. Т. 23. N. 1: 10. DOI: 10.3390/ijms23010010.

**Вклад каждого автора:**

**Н.Р. Тулбаева:** написание и редактирование текста рукописи, литературный обзор, сбор данных

**И.С. Ефремов:** анализ данных, статистическая обработка данных, сбор данных

**Р.Ф. Насырова:** разработка дизайна исследования, координация исследования

**У.С. Ефремова:** написание и редакция статьи и перевода

**А.Е. Абдрахманова:** написание и редакция статьи и перевода

**А.Р. Асадуллин:** разработка дизайна исследования, координация исследования

**Финансовые условия:** Данное исследование не имело финансовой поддержки

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Информация об авторах:**

**Тулбаева Наталья Рифовна** – (SPIN-код: 5146-5487, ORCID: 0000-0003-4446-1127). Место работы и должность: аспирант ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3; главный врач ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 73/3. Электронный адрес: tulbaeva.nata@mail.ru.

**Насырова Регина Фаритовна** – доктор медицинских наук (SPIN-код: 3799-0099, ORCID: 000-0003-1874-9434, ResearcherID: B-1259-2014). Место работы и должность: главный научный сотрудник «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; главный специалист Международного научно-образовательного центра нейropsychиатрии (МНОЦН) Самарского государственного медицинского университета, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Электронный адрес: nreginaf77@gmail.com

**Ефремов Илья Сергеевич** – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 9983-8464, ORCID: 0000-0002-9994-8656, ResearcherID:ADB-5219-2022). Место работы и должность: ассистент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3; младший научный сотрудник «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; Телефон: 89191522393, электронный адрес: efremovilya102@gmail.com,

**Ефремова Ульяна Сергеевна** – (SPIN-код: 6224-2270, ORCID: 0000-0002-5513-2946). Место учебы: студент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3; электронный адрес: gloska01@mail.ru

**Абдрахманова Анастасия Евгеньевна** – (ORCID: 0000-0001-8298-8072). Место учебы: ординатор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3; электронный адрес: anastasiamosyakova@yandex.ru

**Асадуллин Азат Раилевич** – доктор медицинских наук, доцент (SPIN-код: 3740-7843, ORCID: 0000-0001-7148-4485, ResearcherID: A-7168-2018). Место работы и должность: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; электронный адрес: droag@yandex.ru.

**Автор, ответственный за переписку:** Ефремов Илья Сергеевич; Телефон: 89191522393, электронный адрес: efremovilya102@gmail.com; почтовый адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3.

# Прогнозирование ответа на антидепрессивную терапию на основании параметрической оценки личностных черт

А.В. Овчинников, Т.И. Вазагаева, Р.В. Ахалкин

Отделение новых методов и средств терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

## Резюме

**Введение.** В фармакотерапии депрессивных расстройств остается актуальной проблема поиска предикторов терапевтического ответа, учет которых может иметь важное значение при определении тактики лечения. К числу таких факторов относятся конституционально-личностные особенности пациентов.

**Целью** настоящего исследования являлась оценка влияния личностных факторов на эффективность фармакотерапии непсихотической депрессии.

**Материалы и методы.** В исследование участвовал 61 пациент с первичным (F32.0 - F32.2) или повторным депрессивным эпизодом (F33.0 - F33.2). До начала лечения пациенты заполняли опросник темперамента и характера Клонингера и 16-факторный личностный опросник Кеттелла. Тяжесть депрессии и терапевтическая динамика оценивались с помощью шкалы Монтомери-Асберг (MADRS) до начала терапии, а затем на 14-й, 28-й и 56-й день лечения. Терапия назначалась лечащим врачом по клиническим показаниям.

**Результаты.** Пациенты, ответившие на терапию (редукция  $\geq 50\%$  баллов MADRS) на 8 неделе лечения, характеризовались низкими значениями фактора Q2 «Конформизм-неконформизм» (т.е. высоким уровнем конформизма) ( $r = -.400$   $p = .0003$ ;  $FDRp = .025$ ), а пациенты, даже частично не ответившие на терапию (редукция  $< 25\%$  баллов MADRS) на 4 неделе лечения, напротив, характеризовались высокими значениями фактора Q2 ( $r = .392$ ;  $p = .0001$ ;  $FDRp = .017$ ). Ответ на терапию на 8 неделе лечения чаще встречался у пациентов с высоким уровнем сотрудничества ( $r = .382$   $p = .001$ ;  $FDRp = .038$ ). Показателем, отрицательно коррелировавшим с не-респонсом через 4 недели лечения, являлся фактор C «Эмоциональная нестабильность-эмоциональная стабильность» из опросника Кеттелла ( $r = -.302$   $p = .004$ ;  $FDRp = .046$ ). Значения факторов C и Q2 в сочетании с редукцией суммарного бала MADRS за первые 2 недели лечения лучше всего объясняли эффективность антидепрессивной терапии при построении прогностических моделей с помощью логистической регрессии.

**Ключевые слова:** депрессия, фармакотерапия депрессии, предикторы ответа на терапию, личностные черты.

**Для цитирования:** А.В. Овчинников, Т.И. Вазагаева, Р.В. Ахалкин. Прогнозирование ответа на антидепрессивную терапию на основании параметрической оценки личностных черт. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 26–32.

## Predicting treatment response to antidepressant medication using parametric personality characteristics

A.V. Ovchinnikov, T.I. Vazagaeva, R.V. Akhalkin

Department of New Methods and Means of Therapy, FSBI "V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology"

## Abstract

**Introduction.** The problem of searching for the predictors of therapeutic response in pharmacotherapy of depressive disorders remains relevant. Personality predictors may be important in determining the treatment tactics.

**The aim** of the study was to assess the influence of personality traits on the effectiveness of pharmacotherapy for non-psychotic depression.

**Materials and methods.** The study included 61 patients with single (F32.0 - F32.2) or recurrent depressive episode (F33.0 - F33.2). The patients filled the Temperament and Character Inventory (TCI) and the 16-factor personality questionnaire (16-PF) prior to treatment. The severity of depression and therapeutic dynamics were evaluated by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) before the start of therapy, and then on the 14th, 28th and 56th days of treatment. The therapy was prescribed by the attending physician.

**Results.** Responders (patients with  $\geq 50\%$  reduction in MADRS scores) after 8 weeks of treatment were characterized by low values of «Self-Reliance» (Q2; 16-PF) (i.e., more group-oriented and affiliative) ( $r = -.400$   $p = .0003$ ;  $FDRp = .025$ ), and patients who did not even partially respond to therapy (reduction  $< 25\%$  of MADRS scores) after 4 weeks of treatment, on the contrary, were characterized by high values of factor Q2 ( $r = .392$ ;  $p = .0001$ ;  $FDRp = .017$ ). Response to therapy after 8 weeks of treatment was more common in patients with a high level of cooperation (TCI) ( $r = .382$   $p = .001$ ;  $FDRp = .038$ ). Another factor negatively correlated with non-response after 4 weeks of treatment was the factor C "Emotional stability" (16-PF) ( $r = -.302$   $p = .004$ ;  $FDRp = .046$ ). The effectiveness of antidepressant therapy in logistic regression models were best explained by the values of factors C and Q2 in combination with the reduction of the total MADRS score at the first 2 weeks of the treatment.

**Key words:** depression, pharmacotherapy for depression, predictors of treatment response, personality traits.

**For citation:** A.V. Ovchinnikov, T.I. Vazagaeva, R.V. Akhalkin. Predicting treatment response to antidepressant medication using parametric personality characteristics. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 26–32.

## Введение

По современным представлениям фармакотерапия, являющаяся наиболее распространённым методом лечения депрессивных расстройств (ДР), имеет ограниченную эффективность. Так, в исследовании STAR\*D, по своему дизайну приближенном к реалиям клинической практики, только у 50% пациентов возникал положительный ответ на первый курс терапии, при этом каждый неэффективный курс фармакотерапии увеличивает риск хронификации депрессии и рецидива в будущем [1]. В связи с этим в фармакотерапии ДР остается актуальной проблема по-

иска предикторов терапевтического ответа, учет которых может иметь важное значение в выборе оптимальной тактики лечения, что согласуется с современными представлениями о персонализированной медицине.

К числу прогностических факторов, влияющих на исход терапии депрессии, относятся конституционально-личностные особенности пациентов. Установление высокой коморбидности расстройств личности (РЛ) с депрессиями, составляющей порядка 45% среди пациентов со всеми ДР и до 60% среди пациентов с хроническими депрессиями и дистимией [2], способствовало повышению интереса



исследователей к проблеме их взаимосвязи. Тем не менее, представления о влиянии коморбидного РЛ на эффективность терапии депрессии спустя несколько десятилетий изучения этого вопроса остаются противоречивыми. Так, в соответствии с результатами систематического обзора, проведенного экспертной группой авторов наиболее значимых публикаций в этой области, наличие коморбидной личностной патологии вдвое снижает шансы на достижение ремиссии после месяца терапии вне зависимости от используемых методов лечения (как фармакологических, так и нелекарственных) [3]. В то же время в другом крупном систематическом обзоре и метаанализе, в который включались только результаты рандомизированных клинических исследований, такая связь не была выявлена [4].

Отрицательное влияние коморбидных РЛ на результативность терапии депрессии может быть обусловлено низким уровнем комплаенса, большей уязвимостью таких пациентов к стрессовым воздействиям, сложностью выстраивания доверительных отношений с другими людьми и, как следствие, отсутствием социальной поддержки [5]. В частности, в недавнем метаанализе было обнаружено, что наличие личностной коморбидности оказывает вдвое больший негативный эффект на социальное функционирование пациента, чем непосредственно тяжесть депрессии [6].

Альтернативным подходом к изучению взаимосвязи депрессии с личностью стало исследование влияния отдельных личностных черт (дименсий) на возникновение, течение и терапию ДР. Такое направление искусственно объединяет многообразие теорий личности и созданных на их основе психометрических инструментов. Как известно, рубрика РЛ в МКБ-11 не включает категории, использовавшиеся в МКБ-10 и DSM-V; на смену им приходит дименсиональная модель, оценивающая, с одной стороны, степень тяжести РЛ (как легкую, умеренную или тяжелую), и набор переменных, лежащих в основе структуры личности (негативная эмоциональность, отстраненность, диссоциальность, расторможенность, ананкастность и пограничный паттерн) [7]. Выбор дименсий для новой классификации является прямым следствием доминирования параметрических моделей (прежде всего «Большой Пятёрки» [8]) среди методов изучения личности и личностной патологии [9], а представленные в новой классификации дименсии являются «патологическими» вариантами шкал пятифакторной модели личности (так, негативной эмоциональности соответствует нейротизм, отстраненности – низкий уровень экстраверсии, диссоциальности – низкий уровень сотрудничества, расторможенности – низкий уровень осознанности) [10,11]. В ряде работ психологические параметрические модели, разработанные прежде всего для описания непатологических личностей и валидизированные на общей популяции, использовались для описания психопатий и прогнозирования их динамики. Результаты этих исследований показали большую валидность и прогностическую ценность дименсионального подхода по сравнению с категориальным, а также хорошую воспроизводимость результатов, что со временем привело к пересмотру парадигмы личностных расстройств [11,12].

Хотя, по мнению авторов, использование параметрических моделей личности может оказаться более продуктивным, чем традиционной клинической классификации психопатий, и при изучении влияния личностной патологии на эффективность терапии депрессии [13], результаты проведенных к настоящему времени исследований с применением параметрического подхода также неоднознач-

ны. Чаще всего предикторами неэффективности терапии оказывались высокие значения дименсий, связанных с негативными представлениями о себе и склонностью испытывать негативные эмоции (например, избегание опасности или нейротизм), то есть содержательно пересекающихся с депрессивными симптомами [14] и коррелирующих с динамикой депрессии [15]. Кроме того, во многих исследованиях, сообщавших о связи между личностными дименсиями и эффективностью антидепрессивной терапии, не учитывались клинические и социодемографические показатели, которые также могли повлиять на эффективность лечения [14]. Таким образом, предикторы из числа личностных факторов могут отражать клинические проявления депрессии (прежде всего тяжесть), учет которых может нивелировать предполагаемую прогностическую значимость рассматриваемых факторов.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния личностных факторов из опросников Клонингера и Кеттелла на эффективность фармакотерапии депрессии на сроке на сроке четырех и восьми недель лечения.

### Материалы и методы

Исследование по дизайну являлось проспективным observationalным. Перед началом исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Работа была выполнена в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России на базе филиала Психиатрической клинической больницы №4 им. П.Б. Ганнушкина «Психиатрический стационар им. В. А. Гиляровского» в период с 2019 по 2021 год. В исследование включались пациенты, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении с установленным диагнозом депрессивного эпизода легкой, умеренной или тяжелой степени без психотических симптомов, возникшим первично (F32.0 - F32.2 по МКБ-10) или повторно (F33.0 - F33.2).

До начала лечения пациенты заполняли опросник темперамента и характера Клонингера в адаптации С.Н. Енколопова и А.Г. Ефремова 2001 года, версия с 125 пунктами (Temperament and Character Inventory (TCI-125) [16] и 16-факторный личностный опросник Кеттелла в адаптации Шмелева А.Г., Похилько В.И., Соловейчика А.С. 1988 года, форма А с 187 пунктами (Sixteen Personality Factor Questionnaire, 16PF) [17]. Тяжесть депрессии и терапевтическая динамика оценивались с помощью шкалы Монгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) до начала терапии, а затем на 14, 28 и 56 день лечения [18].

Всего было обследовано 61 пациент (27 мужчин и 34 женщины). Средний возраст больных составил 30,2 года (стандартная ошибка = 1,12; стандартное отклонение = 8,7), от 18 до 48 лет. Выраженность депрессии по шкале MADRS определялась как легкая (7-19 баллов, 7 пациентов, 12%), умеренная (20-34 баллов, 48 пациентов, 78%) или тяжелая (35 и более баллов, 6 пациентов, 10%). Медиана баллов по шкале MADRS составляла 26; мода – 22; квартильный размах – 8.

Терапия назначалась лечащим врачом по клиническим показаниям. В 43 случаях (70,5%) проводилась монотерапия антидепрессантом, в 18 случаях (29,5%) назначалась комбинация антидепрессанта и анксиолитика или гипнотика. В 51 случае (83,6%) в качестве АД использовались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), в 6 случаях (9,8%) – венлафаксин, дважды назначались кломипрамин (3,3%) и мirtазапин (3,3%).

Табл. 1. Связь личностных дименсий, клинических и социодемографических факторов с эффективностью терапии					
	4 недели лечения		8 недель лечения		
	Редукция 50% и более баллов MADRS (r)	Редукция менее 25% баллов MADRS (r)	Редукция 50% и более баллов MADRS (r)	Ремиссия (MADRS ≤ 10 в сочетании с ≥ 50% редукцией) (r)	Редукция менее 25% баллов MADRS (r)
<b>ТСИ</b>					
Поиск новизны	,025	-,070	-,025	,104	,177
Избегание опасности	-,023	,246*	-,011	-,199*	,307
Зависимость от вознаграждения	,072	-,148	,094	,119	-,008
Настойчивость	,041	-,021	,087	-,064	,272
Самонаправленность	,191	-,098	,570	,232	,043
Сотрудничество	,290*	-,189	,382**	,248	-,327*
Трансцендентность	,003	,066	,069	-,096	,117
<b>16 PF</b>					
Замкнутость-общительность (A)	,085	-,020	,154	-,188	,063
Низкий интеллект-высокий интеллект (B)	,025	-,122	,033	,136	-,006
Эмоц.нестабильность-эмоц.стабильность (C)	,134	-,302**	,204	,394*	-,235
Подчиненность-самоутверждение (E)	,066	-,072	,180	,182	-,043
Сдержанность-экспрессивность (F)	,180	-,160	,178	,150	,077
Низкая нормативность-высокая нормативность (G)	,147	-,184	,115	,105	,351*
Робость-смелость (H)	,038	-,208	,328*	,181	-,103
Практицизм-чувствительность (I)	,239	,014	,214	-,097	-,003
Доверчивость-подозрительность (L)	-,045	,038	-,056	-,107	,077
Практичность-мечтательность (M)	,060	,164	-,009	-,057	,141
Прямолинейность-дипломатичность (N)	-,087	,061	-,164	-,300*	,154
Спокойствие-тревожность (O)	,105	,114	-,147	-,353*	,301*
Консерватизм-радикализм (Q1)	-,106	,078	-,140	-,072	,304*
Конформизм-нонконформизм (Q2)	-,202	,392**	-,400**	-,240	,269
Низкий самоконтроль-высокий самоконтроль (Q3)	,006	-,042	,045	,159	,006
Раслабленность-напряженность (Q4)	,103	,273*	-,107	-,194	,032
<b>Клинические характеристики депрессии</b>					
Редукция баллов MADRS на 14 день	-	-	,403*	,318*	-,31*
Возраст начала заболевания	,001	-,316*	,081	,097	,015
Число депрессивных эпизодов	,128	,197	-,003	,148	-,087
Длительность депрессии до начала лечения	-,292*	,149	-,339*	-,467**	,129
Длительность заболевания	,177	,213	-,003	,135	-,081
Тяжесть депрессии до начала лечения	,152	-,02	,174	-,091	-,360*
<b>Социодемографические характеристики</b>					
Возраст	,154	-,103	,12	,235	-,124
В таблице указаны только коэффициенты корреляции Спирмена. * $p < .05$ . ** Корреляция осталась достоверной после поправки методом Бенджамини-Хохберга (FDR).					

Из исследования исключались пациенты, у которых выявлялись 1) маниакальные, гипоманиакальные или смешанные эпизоды в анамнезе; 2) прямые или косвенные указания на органическую этиологию психических расстройств; 3) умственная отсталость, шизофрения или шизотипическое расстройство; 4) психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ.

В качестве возможных предикторов эффективности терапии наряду с указанными выше личностными дименсиями были рассмотрены клинические и социодемографические характеристики, а также редукция баллов MADRS на 14 день. В корреляционном анализе применялся тест ранговой корреляции Спирмена. Для определения связи дихотомических переменных с критериями эффективности терапии использовались таблицы сопряженности и критерий Хи-квадрат. Для ограничения ошибок

первого рода при множественном сравнении использовался метод Бенджамини-Хохберга (False discovery rate). Факторы, оказавшиеся статистически значимыми по результатам предварительного корреляционного анализа ( $p < .05$ ), использовались в качестве независимых переменных для построения моделей, прогнозирующих ответ на терапию на сроке одного и двух месяцев с помощью бинарной логистической регрессии (метод обратный Вальда). В качестве зависимых дихотомических переменных (1-да; 0-нет) были выбраны: 1) наличие терапевтического ответа (респонс), оцениваемого как редукция 50% и более баллов по шкале MADRS 2) полное отсутствие терапевтического ответа (нон-респонс), определяемое при редукции менее 25% баллов MADRS. Полученные модели проверялись на коллинеарность. Для оценки эффективности объясняющих моделей использовалась проверка согласия Хосмера-Лемешева. Случаи с потерянными значениями ис-

Табл. 1. Связь личностных дименсий, клинических и социодемографических факторов с эффективностью терапии

	4 недели лечения		8 недель лечения		
	Редукция 50% и более баллов MADRS (r)	Редукция менее 25% баллов MADRS (r)	Редукция 50% и более баллов MADRS (r)	Ремиссия (MADRS ≤ 10 в сочетании с ≥ 50% редукцией) (r)	Редукция менее 25% баллов MADRS (r)
Терапия					
В качестве антидепрессанта использовался СИОЗС	,795	,768	,253	,067	,576
В качестве антидепрессанта использовался СИОЗСН	,072	,612	,336	,075	1,0
Дополнительно назначался анксиолитик	,398	,675	,161	,037*	,439
Социодемографические характеристики					
Пол	,690	,638	,168	,27	,341
Образование	,918	,112	,036*	,655	,965
Семейное положение	,396	,125	,030*	,013*	,189

\*p&lt;,05

ключались из вычислений. Данные анализировались с использованием программного пакета SPSSv.26.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Терапевтический респонс (редукция на 50% и более баллов MADRS) на 28 день наблюдался у 25 пациентов (41%), на 56 день – у 32 больных (63%). Нон-респонс (редукция менее 25% баллов MADRS) к 28 дню лечения регистрировалась у 17 больных (28%); к 56 дню – у 6 больных (12%). Среднее снижение баллов MADRS на 28 день составило 11,3 (медиана – 10; квартильный размах – 9,5), на 56 день – 14,3 (медиана – 14; квартильный размах – 7). Объём потерянных данных между 28 и 56 днём составил 9 случаев из 61 (14,8%). Из 9 выбывших у 7 была редукция баллов MADRS ≥ 50% (77,8%) на 28 день лечения ( $\chi^2=8,653$ ;  $p=0,004$ ). Скорее всего, пациенты со значительным улучшением психического состояния прекращали посещать врача.

## Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа (табл. 1) было установлено, что пациенты, ответившие на терапию (редукция ≥ 50% баллов MADRS) антидепрессантами на 8 неделе лечения характеризовались низкими значениями фактора Q2 «Конформизм-нонконформизм» (т.е. высоким уровнем конформизма) ( $r= -,400$   $p=,0003$ ;  $FDRp=,025$ ), а пациенты даже частично не ответившие на терапию (редукция < 25% баллов MADRS) на 4 неделе лечения, напротив, характеризовались высокими значениями фактора Q2 (т.е. низким уровнем конформизма) ( $r= ,392$ ;  $p=,0001$ ;  $FDRp=,017$ ). Ответ на терапию на 8 неделе лечения чаще встречался у пациентов, склонных к эмпатии, состраданию и помощи окружающим (т.е. высоким уровнем сотрудничества) ( $r= ,382$   $p=,001$ ;  $FDRp=,038$ ).

Ещё одним фактором отрицательно коррелирующим с нон-респонсом через 4 недели лечения стал фактор С «Эмоциональная нестабильность–эмоциональная стабильность» из опросника Кеттелла ( $r= -,302$   $p=,004$ ;  $FDRp=,046$ ). Связь этой дименсии с эффективностью фармако-терапии могла бы объясняться атипичным характером депрессии у пациентов с низкими значениями фактора С. Тем не менее, в настоящем исследовании атипичный вариант депрессии (определявшийся при наличии в клинической картине гиперсомнии, гиперфагии, реактивности настроения, выраженной слабости в руках и ногах, «свинцового паралича») не был связан с вероятностью нон-респонса через месяц лечения ( $\chi^2=,922$ ;  $p=,337$ ) и не был связан со значениями фактора С ( $p=,26$ ).

Все перечисленные личностные дименсии не коррелировали между собой, то есть являлись независимыми факторами.

Оценка связи некоторых дихотомических характеристик с эффективностью терапии (табл. 2) показала более высокие уровни респонса на 8 неделе терапии среди пациентов, имеющих высшее образование по сравнению с не имеющими такового и состоящих в браке по сравнению с одиночными лицами, а также более высокий уровень ремиссий среди пациентов, получавших анксиолитик в сочетании с антидепрессантом, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

## Логистическая регрессия

Отсутствие ответа на терапию на 4 неделе лечения лучше всего объяснялось сочетанием факторов «конформизм-нонконформизм» (Q2) и «эмоциональная нестабильность–эмоциональная стабильность» (С) из опросника Кеттелла (табл. 3). Другими словами, на терапию чаще не отвечали люди, характеризующиеся сочетанием само-

Табл. 3. Модель для прогнозирования редукции менее 25% баллов MADRS на 4 неделе лечения

	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (B)
Конформизм-нонконформизм (Q2) (16 PF)	,531	,198	7,209	1	,007	1,700
Эмоц.нестабильность–эмоц.стабильность (C)(16 PF)	-,575	,288	3,987	1	,046	,563
Константа	2,629	1,586	2,747	1	,097	13,854

N=58;  $p_{\text{модели}}=,001$ ; R-квадрат Кокса и Снелла= ,234; Проверка согласия Хосмера-Лемешева = ,718

Значение константы показывает значение переменной отклика, если значение предикторов будет равно нулю.

Exp(B)(или отношение шансов)показывает во сколько раз увеличится вероятность не достигнуть 25% редукции баллов MADRS, при увеличении переменной на единицу.

Площадь под ROC-кривой для модели(AUC)= ,810; (95% ДИ ,676–,944); Станд. ошибка=,068; Асимптотическая значимость = ,001.



Табл. 4. Модель для прогнозирования достижения ответа на терапию (редукция &gt;50% баллов MADRS) на 8 неделе

	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.св.	знач.	Exp (B)
Редукция баллов MADRS на 14 день	,265	,100	7,087	1	,008	1,303
Конформизм-нонконформизм (Q2) (16 PF)	-,477	,212	5,037	1	,025	,621
Константа	1,248	1,671	,558	1	,455	3,485

N=45;  $p_{\text{модели}} = ,0001$ ; R-квадрат Кокса и Снелла = ,32; Проверка согласия Хосмера-Лемешева = ,644  
 Значение константы показывает значение переменной отклика, если значение предикторов будет равно нулю.  
 Exp(B) (или отношение шансов) показывает во сколько раз увеличится вероятность достигнуть  $\geq 50\%$  редукции баллов MADRS, при увеличении переменной на единицу.  
 Площадь под ROC-кривой для модели (AUC) = ,857; (95% ДИ ,736-978); Станд. ошибка = ,062; Асимптотическая значимость = ,0001.

стоятельности, независимости, ориентации на собственные решения (т.е. высоким значениями фактора Q2) и импульсивностью, раздражительностью, эмоциональной возбудимостью (т.е. низким уровнем эмоциональной стабильности).

Для прогнозирования ответа на терапию на 8 неделе лечения наиболее значимым оказалось сочетание фактора «конформизм-нонконформизм» (Q2) и редукция баллов MADRS за первые 14 дней лечения (табл. 4). То есть терапевтический респонс чаще наблюдался у пациентов, склонных к социальности, следованию за общественным мнением, стремлению работать и принимать решения вместе с другими людьми и при этом демонстрировавших уменьшение тяжести депрессии уже в первые две недели после начала лечения. Площадь под кривой для обеих моделей находится в интервале 0,7-0,9, что соответствует хорошему качеству моделей.

### Обсуждение результатов

По результатам корреляционного анализа наиболее перспективными личностными предикторами стали «сотрудничество» из опросника Клонингера, «конформизм-нонконформизм» (фактор Q2) и «эмоциональная нестабильность-эмоциональная стабильность» (фактор C) из опросника Кеттелла, при этом их связь с достижением ответа на терапию через 2 месяца лечения и с полным отсутствием ответа на терапию через месяц лечения имела более высокую статистическую значимость, чем у социодемографических и клинических факторов. Кроме того, личностные дименсии «сотрудничество», «конформизм-нонконформизм» и «эмоциональная нестабильность-эмоциональная стабильность» в сочетании с редукцией суммарного балла MADRS за первые 2 недели лечения наилучшим образом прогнозировали эффективность терапии при построении моделей логистической регрессии.

Люди с высокими баллами по шкале «сотрудничество» описываются как толерантные, эмпатичные, склонные к состраданию и оказанию помощи, а с низкими – как незаинтересованные в других людях, не склонные к состраданию, мстительные [16]. Нам удалось найти пять исследований, в которых сообщалось о связи этого показателя с эффективностью фармакотерапии депрессии. В работе Balestri M. [21] пациенты, у которых после двух адекватных курсов антидепрессивной терапии редукция баллов по рейтинговым шкалам депрессии была менее 50%, имели более низкий уровень «сотрудничества» по сравнению с пациентами с редукцией 50% и более. При этом опросник TCI заполнялся участниками исследования после как минимум одной попытки лечения, независимо от текущего клинического статуса (депрессия или эутимия). В исследовании Kronström K. и соавт. уровень «сотрудниче-

ства» до начала лечения флуоксетином коррелировал с тяжестью депрессии через 4 месяца терапии [22]. Сходные результаты получили Tomita T. и соавт. [23]. В исследованиях Takahashi M. низкие показатели «сотрудничества» были фактором риска резистентности депрессии [24], а также являлись предиктором неэффективности аугментации антидепрессивной терапии литием у пациентов с резистентными депрессиями [25]. Ещё в двух работах сообщалось о более низких баллах по шкале сотрудничества у пациентов с актуальной депрессией по сравнению со здоровой группой контроля [26,27].

Можно предположить, что влияние «сотрудничества» на эффективность терапии реализуется за счёт более высокого комплаенса. Также известно, что баллы по шкале «сотрудничества» имеют прямую корреляцию с получаемой пациентом социальной поддержкой [28], которая сама по себе может способствовать улучшению психического состояния. Другим объяснением может быть более высокий плацебо-эффект у пациентов, склонных к сотрудничеству. Согласно современным представлениям, плацебо-эффект является неотъемлемым компонентом действия любого лекарственного препарата, а не только собственно плацебо. Так, по результатам метаанализа, включившего 96 рандомизированных клинических исследований, вклад плацебо-эффекта в эффективность антидепрессантов у больных с депрессией составлял до 68% [29]. Можно предположить, что пациенты, склонные к сотрудничеству, имеют более высокий уровень доверия к врачам и ожиданий от лечения, что в свою очередь повышает вероятность развития плацебо-эффекта [30]. Стоит отметить, что идея о специфических личностных чертах, которые бы определяли эффективность плацебо была популярна в 60-70е годы прошлого века, но не получила достаточного подтверждения. Сейчас среди специалистов преобладает мнение, что большинство пациентов могут оказаться плацебо-респондерами при определённых условиях [31].

Другим значимым предиктором ответа на терапию стал фактор «конформизм-нонконформизм» (или «зависимость от группы-самодостаточность») из опросника Кеттелла. Низким баллам по этой дименсии соответствуют такие свойства личности, как зависимость от мнения и требований группы, социальность, следование за общественным мнением, стремление работать и принимать решения вместе с другими людьми, низкая самостоятельность, ориентация на социальное одобрение. Для лиц с высокими значениями характерны независимость, ориентация на собственные решения, самостоятельность [17]. Несмотря на широкую применяемость опросника 16 PF нам не удалось найти научные публикации, в которых бы рассматривалась связь между его показателями и эффективностью фармакотерапии депрессии.

Согласно интерперсональной теории депрессии J. Соупе (1976), депрессия приводит к уменьшению социальных контактов и потере социальных навыков. Автор считал, что сгиль общения таких пациентов вызывает неприязнь у окружающих, что в свою очередь приводит к ещё большей социальной отгороженности и утяжелению депрессии [32]. Исходя из этой теории, можно предположить, что высокий уровень сотрудничества и конформизма позволяет пациентам легче вовлекаться во взаимодействие с окружающими и выстраивать доверительные отношения, что оказывает благоприятный эффект на течение депрессии. Данные метаанализов также указывают на эффективность психотерапевтических вмешательств, направленных на установление или поддержание отношений с коллегами, друзьями и близкими, в лечении депрессии [33,34].

Полученные результаты могут быть также интерпретированы с позиций когнитивной теории депрессии. А. Векс описал две личностные характеристики: социотропность и автономность, с точки зрения автора оказывающие влияние на вероятность развития депрессии, ее клинические характеристики и эффективность психотерапии [35]. Социотропность описывалась им как «нацеленность на позитивное взаимодействие с окружающими», а личности с высокими значениями данного свойства – как зависимые от социальной поддержки и поощрения, готовые «отдать контроль другим». Испытывая боязнь неприятия себя окружающими, такие люди стараются угождать другим в надежде сохранить их расположение, а в случае отвержения склонны к развитию депрессивных состояний. Автономность описывалась А. Вексом как «озабоченность индивида сохранением и увеличением своей независимости и личных прав». Личности с высокими показателями автономности прежде всего боятся личной неудачи, поэтому стремятся организовать свою деятельность таким образом, чтобы максимизировать контроль над окружающей их средой. А. Векс предполагал, что депрессивные состояния у таких людей возникают в ситуациях, когда они не способны достигнуть поставленных целей или соответствовать внутренним стандартам.

Несмотря на то, что нам не удалось найти исследований, в которых фактор Q2 «конформизм-нонконформизм» из опросника Кеттелла сопоставлялся бы с понятием социотропности-автономности по А. Вексу, исходя из описания можно предположить концептуальное сходство этих дименсий. Следовательно, с позиции когнитивной теории существует вероятность того, что депрессии у пациентов с высокими баллами по шкале Q2 (т.е. высоким уровнем самодостаточности) отличаются от депрессий у лиц с низкими баллами по этой шкале (т.е. высоким уровнем конформизма) рядом особенностей, а именно, механизмом возникновения, представленностью симптоматики, преимущественной эффективностью психо- или фармакотерапии. А. Векс также предлагал использовать личностные дименсии для выделения гомогенных подгрупп депрессий [35].

Третьей личностной дименсией, ассоциированной с эффективностью терапии, являлась «Эмоциональная нестабильность-эмоциональная стабильность» (фактор С из опросника Кеттелла). Низкие значения фактора С, то есть высокий уровень эмоциональной нестабильности, характеризующийся чувствительностью к фрустрации, раздражительностью, склонностью к избеганию требований действительности, были предиктором нон-респонса у пациентов через месяц лечения. Эти данные согласуются с результатами обзора Mulder R. [14], в котором личностные дименсии, концептуально пересекающиеся с клини-

ческими проявлениями тревоги и депрессии, были связаны с эффективностью антидепрессивной фармакотерапии. Нельзя также исключить, что низкие значения фактора С отражали присутствие отдельных атипичных депрессивных симптомов, в отношении которых традиционные антидепрессанты оказываются менее эффективными [36]. Тем не менее, в настоящем исследовании атипичный вариант депрессии не был связан с вероятностью нон-респонса через месяц лечения и не был связан со значениями фактора С.

Возможная предиктивная роль личностных факторов, оказавшихся статистически незначимыми после поправки на множественную проверку гипотез, не анализировалась в обсуждении результатов. Также в обсуждении результатов не анализировалось влияние клинических и социодемографических данных на эффективность терапии, поскольку это не входило в цели исследования.

Ограничения исследования:

1) Небольшой объем выборки

2) Можно предположить, что в исследовании соглашались участвовать пациенты более склонные к сотрудничеству, поэтому настоящая выборка может неадекватно отражать личностный профиль пациентов с депрессией в генеральной совокупности.

### Заключение.

Результаты проведенного исследования позволяют предложить две модели прогнозирования эффективности фармакотерапии депрессии на 4 и 8 неделе лечения. В будущем планируется их тестирование на новой выборке. Высокий уровень сотрудничества, измеряемый опросником Клонингера, вне зависимости от того является ли он устойчивой личностной чертой или вторичным эффектом по отношению к социальной поддержке или комплаенсу, является предиктором ответа на терапию депрессии. Это подтверждается как нашими результатами, так и данными литературы. Факторы Q2 «Конформизм-нонконформизм» и С «Эмоциональная нестабильность – эмоциональная стабильность», измеряемые опросником Кеттелла, могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов эффективности фармакотерапии депрессии.

### Список литературы:

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
2. Friberg O, Martinsen EW, Martinussen M, Kaiser S, Overgård KT, et al. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152-154:1-11.
3. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T, Mulder R, Kool S, et al. Influence of personality on the outcome of treatment in depression: systematic review and meta-analysis. *J PersDisord*. 2014 Aug;28(4):577-93.
4. Kool S, Schoevers R, de Maat S, Van R, Molenaar P, et al. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2005 Nov;88(3):269-78.
5. Van H, Kool M. Integrated treatment for patients with comorbid depression and personality disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2020 Jan;33(1):70-75.
6. Newton-Howes G, Mulder R, Ellis PM, Boden JM, Joyce P. Predictive Utility of Personality Disorder in Depression: Comparison of Outcomes and Taxonomic Approach. *J PersDisord*. 2018 Aug;32(4):513-526.
7. World Health Organization. (2018). International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision). Retrieved from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

8. Hofstee, W. K., de Raad, B., & Goldberg, L. R. (1992). Integration of the Big Five and circumplex approaches to trait structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 63(1), 146–163.
9. Bagby RM, Widiger TA. Five Factor Model personality disorder scales: An introduction to a special section on assessment of maladaptive variants of the five factor model. *PsycholAssess*. 2018 Jan;30(1):1-9.
10. Mulder, R. T., Horwood, J., Tyrer, P., Carter, J., & Joyce, P. R. (2016). Validating the proposed ICD11 domains. *Personality and Mental Health*, 10(2), 84–95.
11. Oltmanns JR, Widiger TA. Evaluating the assessment of the ICD-11 personality disorder diagnostic system. *Psychol Assess*. 2019 May;31(5):674-684.
12. Trull TJ, Widiger TA. Dimensional models of personality: the five-factor model and the DSM-5. *DialoguesClinNeurosci*. 2013;15(2):135-146.
13. Bagby RM, Psych C, Quilty LC, Ryder AC. Personality and depression. *Can J Psychiatry*. 2008 Jan;53(1):14-25.
14. Mulder RT. Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):359-71.
15. Olli Kampman; Outi Poutanen (2011). Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. , 135(1-3), 20–27.
16. C. Robert Cloninger (1994). *The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University. ISBN 978-0-9642917-1-3
17. Cattell, R. B. et al. (1970). *Handbook for the 16 Personality Factor Questionnaire (16PF) in Clinical Educational Industrial and Research Psychology*. Champaign, IL: IPAT.
18. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. // *Br J Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
19. Gurpegui D, Ortuño F, Gurpegui M. Temperament traits and remission of depression: A naturalistic six-month longitudinal study. *J Affect Disord*. 2019 Jan 15;243:494-502.
20. Kautzky A, Möller HJ, Dold M, et al. Combining machine learning algorithms for prediction of antidepressant treatment response. *ActaPsychiatr Scand*. 2021;143(1):36-49.
21. Balestri M, Porcelli S, Souery D, Kasper S, Dikeos D, et al. Temperament and character influence on depression treatment outcome. *J Affect Disord*. 2019 Jun 1;252:464-474
22. Kronström K, Salminen JK, Hietala J, Kajander J, Vahlberg T, et al. Personality traits and recovery from major depressive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2011 Feb;65(1):52-7.
23. Tomita T, Ishioka M, Kaneda A, Sugawara N, Nakagami T, et al. An investigation of temperament and character inventory items for predicting the response to paroxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014 Aug;165:109-13.
24. Takahashi M, Shirayama Y, Muneoka K, Suzuki M, Sato K, et al. Personality traits as risk factors for treatment-resistant depression. *PLoSOne*. 2013 May 22;8(5):e63756.
25. Takahashi M, Suzuki M, Muneoka K, Tsuruoka Y, Sato K, et al. Personality traits as predictors for the outcome of lithium augmentation in treatment-resistant depression. *PsychiatryRes*. 2014 Dec 30;220(3):1144-6
26. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kijiri K, Ajamier A, et al. (1999) Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 33: 31–36.
27. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, et al. (2011) Difference in Temperament and Character Inventory scores between depressed patients with bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 132: 319– 324
28. Cloninger CR, Zohar AH (2011) Personality and the perception of health and happiness. *J AffectDisord* 128: 24–32.
29. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord*. 2009 Nov;118(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.jad.2009.01.029. Epub 2009 Feb 26.
30. A. Khan, R.L. Kolts, M.H. Rapaport, K. et al. Magnitude of placebo response and drug –placebo differences across psychiatric disorders, *Psychol Med* 35(5) (2005) 743 -749.
31. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry*. 2013;170(7):723-733. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12040474
32. Coyne, J. C. (1976). Depression and the response of others. *Journal of Abnormal Psychology*, 85(2), 186–193.
33. Pfeiffer PN, Heisler M, Piette JD, et al., (2011) Efficacy of peer support interventions for depression: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 33: 29–36
34. Barbato A, D'Avanzo B (2008) Efficacy of Couple Therapy as a Treatment for Depression: A Meta-Analysis. *PsychiatricQuarterly* 79: 121–132
35. Beck AT. Cognitive therapy of depression: new perspectives. In: Clayton PJ, Barnett JE, editors. *Treatment of depression: old controversies and new approaches*. New York: Raven Press; 1983. p. 265–90.
36. Perna G, Alciati A, Daccò S, Grassi M, Caldirola D. Personalized Psychiatry and Depression: The Role of Sociodemographic and Clinical Variables. *Psychiatry Investig*. 2020;17(3):193-206.

**Сведения об авторах:**

**А.В. Овчинников** – e-mail: ovchinnikov.alexey@yandex.ru

**Т.И. Вазагаева** – к.м.н. e-mail: vazagaeva@mail.ru

**Р.В. Ахапкин** – д.м.н., доцент, руководитель Отделения новых методов и средств терапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России e-mail: 4ahapkin@gmail.com



# Постковидный синдром и его лечение: новая роль Сигма-1 рецепторов и флувоксамина (Обзор литературы и описание клинического случая)

П.В. Морозов<sup>1</sup>, Ю.В. Быков<sup>2</sup>, Р.А. Беккер<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310;

<sup>3</sup> Независимый исследователь в области психофармакологии (Израиль, г. Азур).

## Резюме

Со времени появления в конце 2019-го года инфекционной болезни, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, и по настоящее время (июнь 2022 года) — в мире переболели этой болезнью, получившей название COVID-19, уже более 537 миллионов человек. На сегодняшний день, помимо острого COVID-19 на первый план для системы мирового здравоохранения всё в большей мере начинает выходить борьба с отдалёнными последствиями перенесённого COVID-19 — то есть с так называемым постковидным синдромом.

Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что у очень большого процента переболевших COVID-19 (по разным данным — от 50% до 80% от общего их числа) на протяжении многих недель, многих месяцев и даже нескольких лет после выздоровления от острой фазы болезни — наблюдаются многообразные как нейропсихиатрические, так и общесоматические симптомы, и жалобы, которые служат для этих пациентов причиной повторных обращений за медицинской помощью.

В данной статье мы рассматриваем обзор литературы, касающиеся терапии постковидного синдрома, а также новые данные, касающиеся действия препарата флувоксамин в отношении Сигма-1 рецепторов. Описываются механизмы развития воспалительных постковидных нейро-психиатрических и соматических осложнений, а также механизмы активации Сигма-1 рецепторов и их влияние на снижение продукции цитокинов и сосудистого воспаления, как основы развития постковидных осложнений. Мы также представляем клинический случай из нашей собственной практики, иллюстрирующий данный тезис.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, постковидный синдром, нейровоспаление, депрессия, тревога, инсомния, флувоксамин, сигма-1 рецептор.

**Для цитирования:** П.В. Морозов, Ю.В. Быков, Р.А. Беккер. Постковидный синдром и его лечение: новая роль Сигма-1 рецепторов и флувоксамина (Обзор литературы и описание клинического случая). Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 33–47.

## Long COVID and its treatment: new role of Sigma-1 receptors and fluvoxamine (A Literature Review and a Clinical Case)

P.V. Morozov<sup>1</sup>, Yu.V. Bykov<sup>2</sup>, R.A. Bekker<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 355017, Russian Federation, Stavropol, ul. Mira, d. 310;

<sup>3</sup> Independent researcher in psychopharmacology (Israel, Azur).

## Abstract

Since the first appearance at the end of 2019 new infectious disease, which was caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, and to the present time (June 2022) — more than 537 million people worldwide have been diagnosed with this new disease. Nowadays, the fight against the long-term consequences of the COVID-19, that is, of the so-called long COVID, or post-COVID syndrome, is increasingly beginning to be one of the priorities for the global healthcare system. The actuality of this problem lies in the fact that a very large percentage of patients who have successfully recovered from acute phase of COVID-19 disease (according to various sources — from 50% to 80% of their total number) continue to suffer from diverse, both neuropsychiatric and somatic symptoms and complaints for weeks, months or, in some cases, even several years after initial recovery. Those symptoms and complaints then serve as a reason for these patients to repeatedly seek for more medical help.

In this article, we review the literature concerning the treatment of post-COVID syndrome, and new role of Sigma-1 receptors and fluvoxamine. We review the mechanisms of long COVID inflammation and neuropsychiatric and somatic complications, as well as the mechanisms of activation of Sigma-1 receptors and their effect on the reduction of cytokine production and vascular inflammation, as the basis for the development of post-COVID complications. We also present a clinical case from our own practice illustrating this thesis.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, long COVID, neuroinflammation, depression, anxiety, insomnia, fluvoxamine, sigma-1 receptor.

**For citation:** P.V. Morozov, Yu.V. Bykov, R.A. Bekker. Long COVID and its treatment: new role of Sigma-1 receptors and fluvoxamine (A Literature Review and a Clinical Case). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 33–47.

## Введение

### (Обоснование актуальности)

Со времени появления в конце 2019-го года первых тревожных сообщений, которые исходили из китайской провинции Ухань, об эпизодах новой, ранее неизвестной человечеству, инфекционной болезни, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, и по настоящее время (июнь 2022 года) – в мире переболели этой болезнью, получившей название COVID-19, уже более 537 миллионов человек. С тех пор мир пережил три основных волны пандемии

COVID-19 [Wiersinga WJ et al, 2020; Torres I et al, 2020; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021; Our World In Data, 2022].

Усилия мировых правительств по обеспечению вакцинации против SARS-CoV-2, а также по введению жёстких карантинных мер – позволили в значительной мере погасить пандемию. Однако более медленный, в целом уже не носящий эпидемического характера, рост количества заболевших COVID-19 продолжается и по сей день [Wiersinga WJ et al, 2020; Torres I et al, 2020; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021; Our World In Data, 2022].

Вместе с тем, по мере угасания собственно пандемии COVID-19, на первый план для системы мирового здравоохранения всё в большей мере начинает выходить борьба с отдалёнными последствиями перенесённого COVID-19 – то есть с так называемым постковидным синдромом [Wiersinga WJ et al, 2020; Torres I et al, 2020; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021; Our World In Data, 2022].

Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что у очень большого процента переболевших COVID-19 (по разным данным – от 50% до 80% от общего их числа) на протяжении многих недель, многих месяцев и даже нескольких лет после выздоровления от острой фазы болезни – наблюдаются многообразные как нейропсихиатрические, так и общесоматические симптомы и жалобы, которые служат для этих пациентов причиной повторных обращений за медицинской помощью [Wiersinga WJ et al, 2020; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Принято считать, что если симптомы сохраняются в течение более чем 3 недель после выздоровления от острой фазы болезни, то у данного пациента можно диагностировать постковидный синдром [Amenta EM et al, 2020].

### **Клиническая симптоматика постковидного синдрома**

Детальное описание всех тех многообразных симптомов, которые могут наблюдаться у разных пациентов в рамках постковидного синдрома, уже было дано в одной из наших предыдущих статей, посвящённых этому же синдрому, поэтому здесь мы не будем повторяться и дадим лишь краткое их описание [Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Постковидный синдром (диагноз, внесённый в МКБ-10 под кодом U09.9 как «Состояние после COVID-19 неуточнённое») – это клинически гетерогенная группа состояний разной степени тяжести и разной продолжительности. Она включает в себя постинфекционный синдром хронической усталости (СХУ), постреанимационный синдром, психологические последствия длительной и тяжёлой госпитализации и/или пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также постковидные дисфункции в самых разных системах организма, включая центральную нервную систему (ЦНС), периферическую нервную систему (ПНС), особенно её вегетативный отдел, или вегетативную нервную систему (ВНС), сердечно-сосудистую систему (ССС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), систему органов дыхания, опорно-двигательную систему, эндокринную систему и другие [Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Показано, что от 10% до 65% пациентов, перенёвших острую фазу COVID-19 в лёгкой или средней тяжести формах, проявляют те или иные симптомы постковидного синдрома спустя 12 и более недель после выздоровления от острой фазы заболевания. Среди пациентов, переболевших COVID-19 в тяжёлой или очень тяжёлой форме, этот процент ещё выше [Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Наиболее распространёнными и стойкими проявлениями постковидного синдрома спустя 6 месяцев после выздоровления от острой фазы COVID-19 оказались такие симптомы, как быстрая утомляемость, физическая слабость, раздражительность, одышка, тревожность, депрессия, нарушения концентрации внимания, нарушения сна и когнитивных функций, особенно памяти, синусовая тахикардия, экстрасистолы, а также головные боли или «летучие» боли во всём теле – в животе, в мышцах и/или суставах. Пациенты, страдающие постковидным синдро-

мом, предъявляют в среднем около 14 различных жалоб [Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Значительное место среди жалоб, предъявляемых пациентами, страдающими постковидным синдромом – занимают жалобы именно на психические и неврологические нарушения [Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

### **Воспалительная гипотеза этиопатогенеза постковидного синдрома**

За два с половиной года, прошедшие с момента первого описания новой коронавирусной болезни COVID-19 и обнаружения вскоре того факта, что эта болезнь нередко оставляет после себя те или иные долгосрочные последствия – было выдвинуто множество гипотез об этиопатогенезе постковидного синдрома [Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Мы кратко осветим лишь одну из них, которая в настоящее время является наиболее общепринятой из всего множества таких гипотез, и одновременно – представляет интерес именно в контексте данной статьи [Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Эта гипотеза связывает проявления постковидного синдрома с длительной персистенцией воспалительных иммунопатологических сдвигов, первоначально вызванных инфицированием вирусом SARS-CoV-2, с патологической гиперреактивностью иммунной системы, с неконтролируемым, длительным, продолжающимся уже в отсутствие самого вируса, воспалением и повреждением тканей и/или с запуском вирусом неких аутоиммунных процессов [Mehta P et al, 2019; Asif M et al, 2020; Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Эта гипотеза опирается, среди прочего, на тот факт, что повреждения лёгких и других органов, наблюдаемые во время острой фазы COVID-19 – тоже в большей мере связаны с гиперергической реакцией иммунной системы организма, с чрезмерной активацией воспаления и с цитокиновым штормом, чем с собственно повреждающим действием самого вируса на клетки различных органов и тканей [Mehta P et al, 2019; Asif M et al, 2020; Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

Принято считать, что геморрагические, гипоксические, метаболические и воспалительные повреждения ЦНС, которые могут возникать как в результате нарушения функций ССС, системы внешнего дыхания, печени и почек, так и вследствие прямого нейроинвазивного и нейротоксического действия вируса SARS-CoV-2, обладающего способностью проникать в ЦНС через обонятельный тракт и/или через нарушенный вследствие системного воспаления и цитокинового шторма гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – являются одними из основных причин развития постковидного синдрома. Научные данные по этому поводу накапливаются быстрыми темпами [Tang SW et al, 2022].

В мировой научной литературе, посвящённой COVID-19 и постковидному синдрому, отмечается всплеск интереса к изучению эффективности и безопасности в их лечении различных психотропных препаратов, активирующих Сигма-1 рецепторы, и прежде всего – наиболее высокопотентного их агониста, антидепрессанта (АД) из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флувоксамина. Множатся литературные сообщения о защитных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах флувоксамина как в острой фазе COVID-19, так и при постковидном синдроме [Tang SW et al, 2022].

Данная гипотеза даёт основания предполагать, что в лечении постковидного синдрома применение иммуномодулирующих и/или противовоспалительных препаратов, и в частности флуоксамина – будет иметь такое же значение, как и в лечении острой фазы заболевания COVID-19 [Mehta P et al, 2019; Asif M et al, 2020; Carod-Artal FJ, 2021; Беккер РА, Быков ЮВ, 2021].

### **Краткий обзор мировых рекомендаций и протоколов по лечению постковидного синдрома**

Поскольку постковидный синдром является мультисиндромным заболеванием, которое может проявляться симптомами очень многообразных нарушений со стороны самых разных органов и систем организма (вовсе не только психическими и неврологическими симптомами, такими, как депрессия, тревожность, диссомнические нарушения) – то мы решили привести здесь краткие выдержки из протоколов и рекомендаций по лечению постковидного синдрома, выпущенных несколькими наиболее авторитетными в мире медицинскими организациями.

Мы надеемся, что это поможет практикующим психиатрам и врачам других специальностей лучше ориентироваться как в общих подходах к ведению пациентов с постковидным синдромом, так и в лечении сопутствующих нарушений в работе различных органов и систем у этих пациентов, а не только в специфической психотропной терапии по поводу постковидной депрессии, постковидной астении или тревоги, постковидных диссомнических нарушений.

Так, в Британии авторитетный Национальный Институт Здравоохранения и Передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в самом последнем (от 2021 года) пересмотре рекомендаций NG 188 по лечению постковидного синдрома – содержит много указаний относительно обследования пациентов с этим синдромом, но почти не содержит каких-либо конкретных указаний относительно их фармакологического лечения. Рекомендации NG 188 содержат лишь общие указания на то, что «программы реабилитации для пациентов с постковидным синдромом должны быть индивидуальными и адаптированными к потребностям каждого конкретного пациента» [NICE guideline NG188, 2021; Venkatesan P, 2021].

Далее в тексте рекомендаций NG 188 указывается, что, «поскольку не было представлено достаточных доказательств эффективности и безопасности того или иного лекарственного средства или метода реабилитации пациентов с постковидным синдромом, чтобы можно было рекомендовать конкретные критерии для отбора и направления пациентов на то или иное лечение или реабилитацию, то рабочая группа согласилась с тем, что правильный и необходимый в каждом конкретном случае уровень и объём медицинского вмешательства должен быть согласован между врачом и пациентом путём совместного принятия решения, после комплексной оценки врачом клинического состояния пациента, а также сравнительных рисков и преимуществ различных вариантов доступных при этом заболевании медицинских вмешательств» [NICE guideline NG188, 2021; Venkatesan P, 2021].

А в США не менее авторитетная правительственная медицинская организация – Центр по Контролю и Профилактике Заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC) – также в целом рекомендует индивидуализированный подход к лечению каждого конкретного пациента с постковидным синдромом. Рекомендации CDC, как и рекомендации NICE, не предписывают применение для лечения пациентов с постковидным синдромом ка-

ких-либо конкретных лекарственных средств, но призывают дозировать и контролировать физические нагрузки в соответствии с индивидуальными возможностями и потребностями каждого конкретного пациента [CDC guideline, 2021].

Ниже мы приводим некоторые выдержки из обновлённых рекомендаций CDC от 2021 года по лечению постковидного синдрома.

«Для большинства пациентов с постковидным синдромом целью их лечения является оптимизация их биологического, социального, семейно-бытового и профессионального функционирования и их общего качества жизни. В идеале врач общей практики, проконсультировавшись с соответствующими специалистами, должен разработать комплексный индивидуализированный план лечения для такого пациента, который будет основан на имеющихся у этого конкретного пациента симптомах и жалобах в рамках постковидного синдрома, на имеющихся у него тех или иных сопутствующих (коморбидных или преморбидных) психических и соматических заболеваниях, на особенностях личной истории, семейной, трудовой и социальной ситуации конкретного пациента, и на тех целях, которых пациент надеется достичь в результате лечения. Постановка реалистичных и достижимых терапевтических целей при помощи совместного принятия решения после обсуждения между врачом и пациентом может быть очень полезной» [CDC guideline, 2021].

Далее рекомендации CDC указывают, что: «Для обеспечения адекватности процесса постановки терапевтических целей и последующего процесса принятия диагностических и терапевтических решений – очень важна прозрачность в общении между врачом и пациентом. Врач должен проинформировать пациента о том, что ни природа, причинные факторы и механизмы развития, ни методы лечения и реабилитации постковидных состояний ещё не изучены в достаточной мере, и заверить пациента в том, что по мере появления новой научной информации пациент будет продолжать получать наилучшую возможную в каждый конкретный момент времени медицинскую и психологическую помощь. Врач также должен в процессе лечения продолжать периодически обсуждать с пациентом достигнутый прогресс в лечении, характер и степень тяжести сохраняющихся у пациента проблем и жалоб, и при необходимости в сотрудничестве с пациентом оперативно корректировать цели, стратегию и тактику лечения» [CDC guideline, 2021].

Рекомендации CDC также указывают, что «У пациентов с постковидным синдромом нередко наблюдаются различные симптомы, природу, причины и механизмы возникновения которых у данного пациента нельзя объяснить объективными данными медицинских обследований, либо тяжесть которых несоизмерима масштабам нарушений, выявленных у этого пациента при объективном медицинском обследовании. Тем не менее, наличие и степень тяжести у пациента этих симптомов и испытываемые им страдания от их наличия не следует игнорировать, недооценивать или всецело приписывать наличию у пациента таких психических расстройств, как конверсионное, соматоформное или ипохондрическое расстройства, даже в тех случаях, когда у нас ещё нет полного понимания природы, причин и механизмов развития этих симптомов (их этиологии и патогенеза) или их прогноза (их ожидаемой продолжительности)» [CDC guideline, 2021].

Далее рекомендации CDC констатируют, что «Многие проявления постковидного синдрома можно уменьшить или даже полностью устранить с помощью тех подходов,



которые ранее уже были разработаны для лечения аналогичных симптомов, возникающих в рамках других заболеваний (например, дыхательные упражнения для уменьшения симптомов одышки). Для некоторых пациентов с постковидным синдромом может быть очень полезным создание комплексного плана их реабилитации. Такой комплексный план реабилитации постковидного пациента может включать в себя такие компоненты, как физическая терапия (дозированные физические нагрузки), трудотерапия (постепенное возвращение к посильной трудовой деятельности), логопедическая и/или лингвистическая терапия (при проблемах с речью и/или с владением языком), консультирование по профориентации (подбор более подходящей работы или области деятельности), неврологическая и/или нейрокогнитивная реабилитация (при неврологических нарушениях в чувствительной и/или двигательной сферах и/или при наличии нейрокогнитивных симптомов), психоэмоциональная реабилитация и психотерапия, индивидуально подобранная фармакотерапия. Некоторым пациентам с постковидным синдромом, испытывающим значительное недомогание после физической нагрузки, может быть показан более консервативный план физической реабилитации. Таким пациентам может быть полезна консультация со специалистом по физической терапии и/или со специалистом по спортивной медицине для разработки индивидуализированного плана осторожного начала физических упражнений с учётом их переносимости и с учётом рекомендаций специалиста в плане ритма занятий и дозирования величины нагрузки. Тем не менее, постепенное, плавное возвращение к дозированным физическим упражнениям с учётом их индивидуальной переносимости и физических возможностей конкретного пациента – может быть полезным большинству пациентов с постковидным синдромом» [CDC guideline, 2021].

Рекомендации CDC также указывают, что: «Оптимальный план лечения постковидного синдрома и сопутствующих (коморбидных или преморбидных) заболеваний может также включать, при необходимости, консультации по таким компонентам здорового образа жизни, как правильное питание, налаживание режима дня, режима сна и отдыха, снижение уровня стресса (например, с помощью медитации)» [CDC guideline, 2021].

Далее пишется, что: «Ведение календаря или дневника пациента может быть очень полезным для документирования динамики изменений в состоянии здоровья и в степени тяжести проявлений постковидного синдрома у данного конкретного пациента в процессе его лечения, а также для выявления потенциальных триггеров для ухудшения его состояния, таких, как физическая, когнитивная или психоэмоциональная нагрузка, стресс, недосыпание, употребление определённых продуктов питания, алкоголя, определённых психоактивных веществ или лекарств, или дни менструации. Кроме того, такие дневники и календари также могут дать медицинским работникам более глубокое и более детализированное представление об испытываемых данным конкретным пациентом симптомах болезни в динамике, о его привычках и образе жизни, об его общем жизненном опыте и о его опыте внутреннего переживания или преломления болезни. Медицинские работники должны поощрять пациентов с постковидным синдромом сообщать врачу о появлении любых новых симптомов или об изменении прежде имевшихся у них симптомов в любую сторону, а также поощрять пациентов обсуждать с врачом любые изменения, как положительные, так и отрицательные, которые произошли в жизне-

деятельности, в социальном, семейно-бытовом, академическом или профессионально-трудовом функционировании или в распорядке дня пациента» [CDC guideline, 2021].

Далее указывается, что: «У пациентов с постковидным синдромом могут наблюдаться общие симптомы, сходные с теми, которые наблюдаются у пациентов, страдающих миалгическим энцефаломиелитом или СХУ, фибромиалгией (ФМА), хронической ортостатической гипотензией (ОГ), синдромом активации тучных клеток (САТК), синдромом после болезни Лайма. Те подходы к лечению, которые оказались полезными для уменьшения выраженности симптомов при вышеуказанных расстройствах (например, управление физической активностью при недомогании после физической нагрузки, применение АД при симптомах ФМА, применение ингибиторов активации тучных клеток при симптомах САТК, применение мидодрина или флудрокортизона при симптомах ОГ и др.), возможно, могут также принести пользу некоторым пациентам с постковидным синдромом, испытывающим аналогичные симптомы» [CDC guideline, 2021].

По поводу же фармакологического лечения постковидного синдрома рекомендации CDC звучат достаточно неконкретно: «Некоторые рецептурные или отпускаемые без рецепта лекарства, а также некоторые витаминные, минеральные или аминокислотные добавки, возможно, могут оказаться полезными при определённых симптомах в рамках постковидного синдрома (например, таких, как головная боль, бессонница или беспокойство) или при наличии документированных дефицитов определённых витаминов, минералов или аминокислот, после тщательного взвешивания преимуществ и рисков от каждого конкретного вида фармакологического вмешательства» [CDC guideline, 2021].

Помимо официальных рекомендаций по лечению постковидного синдрома от правительственных организаций, таких, как американская CDC и британская NICE, существуют рекомендации по лечению постковидного синдрома и от независимых, неправительственных исследовательских групп. Например, в США создан и работает исследовательский альянс Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC), который ставит своей первоочередной задачей изучение эффективности и безопасности репозиционирования тех или иных уже существующих на рынке лекарств для профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2 или для профилактики развития симптоматики заболевания COVID-19 у бессимптомных вирусоносителей SARS-CoV-2, для амбулаторного и стационарного лечения пациентов в острой фазе заболевания COVID-19, для лечения постковидного синдрома и поствакцинальных осложнений, а также разработку соответствующих протоколов [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

Интересующий нас в контексте данной статьи протокол лечения именно постковидного синдрома, предложенный альянсом FLCCC, называется I-RECOVER. Он регулярно пересматривается и обновляется исследователями из этого альянса. На момент написания данной статьи протокол I-RECOVER рекомендует в качестве первой линии терапии постковидного синдрома противовоспалительные препараты, в частности, короткий (до 2-3 недель) курс лечения преднизолоном в дозе 10-15 мг/сут, с последующим плавным снижением и отменой преднизона. В качестве альтернативных или дополнительных (адьювантных) к терапии преднизолоном препаратов данный протокол рекомендует либо упоминает целый ряд других препаратов с известными противовирусными (в отношении вируса

SARS-CoV-2), противовоспалительными и/или иммуномодулирующими свойствами, в частности, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), витамин D, витамин С, витамин K2, низкодозированный налтрексон (Low-Dose Naltrexone – LDN), ивермектин, гидроксихлорохин, мелатонин, куркумин, пробиотики и др. [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

Ко второй линии терапии постковидного синдрома авторы вышеупомянутого протокола I-RECOVER отнесли комбинацию флувоксамина 25 мг 1 раз в сутки с гиполипемическим препаратом из группы статинов – аторвастатином 20-40 мг один раз в сутки. Эту комбинацию они рекомендуют применять в том случае, если на терапию преднизолоном и/или одним из упомянутых выше альтернативных преднизолону либо адъювантных к преднизолону препаратов не было получено достаточного положительного клинического ответа к сроку 1-2 недели [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

К третьей линии терапии постковидного синдрома авторы протокола I-RECOVER отнесли применение маравирока (первоначально – антиретровирусного препарата, предназначенного для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, но обладающего также иммуномодулирующими свойствами; среди антиретровирусных препаратов маравирик классифицируется как ингибитор проникновения ВИЧ в клетки) в дозе 300 мг 2 раза в сутки [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

К маравироку, как третьей линии терапии постковидного синдрома, авторы протокола I-RECOVER рекомендуют прибегать в том случае, если предшествующая терапия 2-й линии (флувоксамин 25 мг/сут плюс аторвастатин 20-40 мг/сут) не дала достаточного эффекта к сроку 6-8 недель лечения [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

Детальное рассмотрение теоретических обоснований и клинической доказательной базы (или же отсутствия таковой доказательной базы) для применения каждого из упомянутых в протоколе I-RECOVER средств и методов лечения постковидного синдрома – выходит далеко за рамки данной статьи, и заняло бы слишком много места в ней.

Однако отметим, что препараты группы статинов (в частности, упомянутый в протоколе I-RECOVER аторвастатин, который в нём предлагается комбинировать с флувоксамином в качестве второй линии терапии постковидного синдрома) – обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. В частности, статины блокируют цитокиновые пути активации хемотаксиса и адгезии иммунокомпетентных клеток. Флувоксамин, являясь мощным агонистом сигма-1 рецепторов, также проявляет иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства и снижает продукцию воспалительных цитокинов [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

А предложенный в протоколе I-RECOVER в качестве третьей линии терапии постковидного синдрома антиретровирусный препарат маравирик, являясь блокатором рецептора хемокинов CCR5, предотвращает активацию хемокинами иммунокомпетентных клеток, последующее перемещение активированных иммунокомпетентных клеток в зону воспаления (их хемотаксис), а затем – их адгезию к эндотелию сосудов зоны воспаления и их инфильтрацию в сам очаг воспаления (их экстравазацию) [Alek Korab, 2021; FLCCC Protocol, 2022].

### **Актуальность проблемы нейропсихиатрических проявлений постковидного синдрома**

Поскольку данная наша статья является статьёй по психиатрии, то вполне логично, что среди многочисленных

проявлений постковидного синдрома нас более всего интересуют именно нейропсихиатрические, а не какие-либо другие возможные его проявления.

Показано, что как сама пандемия COVID-19, так и её многообразные негативные социально-экономические, политические и психологические последствия привели к резкому росту распространённости в популяции депрессивных, тревожных и связанных со стрессом расстройств [Петрова НН с соавт, 2020; Морозов ПВ с соавт, 2021].

Особенно подверженными риску развития данных групп психических расстройств оказались такие подгруппы населения, как пожилые люди, пациенты с предсуществовавшими хроническими соматическими и/или психическими заболеваниями, а также медицинские работники [Петрова НН с соавт, 2020; Морозов ПВ с соавт, 2021].

Так, в частности, распространённость именно депрессивных расстройств в общей популяции за период пандемии COVID-19 значительно выросла. Она составляет, по разным данным, от 20,9% до 27,8% [Ettman СК et al, 2020; Kim SW et al, 2021].

Ещё чаще наблюдаются депрессивные расстройства среди пациентов, перенёвших COVID-19. Так, по данным М. Дженнаро с соавторами, опубликованным в 2021 году, клинически значимая депрессивная симптоматика на протяжении 3 месяцев после выздоровления от острой фазы COVID-19, наблюдалась у 35,8% респондентов [Gennaro MM et al, 2021].

При этом М. Дженнаро с соавторами отметили, что симптомы депрессии у этих пациентов сохранялись на протяжении длительного времени, в отличие от симптомов тревожности, нарушений сна и симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), которые имели тенденцию к медленному спонтанному улучшению с течением времени [Gennaro MM et al, 2021].

Кроме того, М. Дженнаро с соавторами отметили также тенденцию к усилению или рецидиву депрессивной симптоматики у людей с психическими расстройствами в анамнезе после перенесения ими COVID-19, более высокую подверженность женщин развитию этого осложнения после COVID-19, и связь между остротой и тяжестью инфекции и выраженностью нейрокогнитивных и неврологических расстройств после выздоровления от острой фазы болезни. В частности, те или иные нарушения координации движений, исполнительная дисфункция, нарушения памяти – наблюдались у 78% респондентов в течение 3 месяцев после выздоровления от острой фазы COVID-19 [Gennaro MM et al, 2021].

Другая группа авторов отмечает, что различные постковидные психические расстройства, включая постковидную депрессию, постковидную тревогу и постковидную астению или СХУ – очень распространены среди реконвалесцентов острой фазы COVID-19, и что подобная симптоматика может, по разным оценкам, поражать от 26% до 40% пациентов, перенёвших острую фазу COVID-19, и сохраняться в течение 6 месяцев и более после выздоровления от острой фазы болезни [Huang C et al, 2021].

Распространённость симптомов тревоги в общей популяции также выросла на фоне пандемии COVID-19 и составила, по данным одной из исследовательских групп, 27,3%. Однако среди пациентов, выздоровевших от острой фазы COVID-19, распространённость симптомов тревоги оказалась ещё выше и составила 42% [Pashazadeh Kan F et al, 2021].

Из всей предшествующей истории человечества известно, что тревожная симптоматика часто впервые возникает или рецидивирует у людей именно в периоды эпидемий и

пандемий, и что она может затем сохраняться в течение длительного времени и после их завершения [Bendau A et al, 2021].

Причиной резкого повышения общего уровня тревожности в популяции в период пандемии COVID-19, как и в периоды предшествующих эпидемий и пандемий, называют в первую очередь страх перед возможными последствиями пандемии – как перед возможными её последствиями для своего здоровья или для здоровья близких, так и перед её возможными социальными, экономическими и/или политическими последствиями [Bendau A et al, 2021].

Показано, что факторами риска, повышающими вероятность развития *de novo*, усиления или рецидива симптомов тревоги или тревожного расстройства в период пандемии COVID-19 – являются чрезмерное внимание к потреблению средств массовой информации (СМИ), принадлежность к женскому полу, работа в медицинском контексте или наличие медицинского образования, наличие предшествовавших психических расстройств, а также более тесный контакт с вирусом, с заболевшими людьми или же перенесённое самим человеком заболевание COVID-19 [Bendau A et al, 2021].

### **Особая роль системного воспаления и нейровоспаления в этиопатогенезе именно постковидных депрессивных и тревожных расстройств**

Давно и хорошо известно, что депрессивные и тревожные расстройства, независимо от своей изначальной причины, очень часто сопровождаются гиперактивацией иммунной системы и воспалительным ответом как на периферии (системным воспалительным ответом), так и в ЦНС (нейровоспалением) [Miller AH, 2010; Blume J et al, 2011].

В частности, при депрессивных и тревожных расстройствах часто наблюдается повышение в плазме крови и в ликворе маркеров оксидативного и нитрозативного стресса, маркеров перекисного окисления липидов, а также снижение активности антиоксидантных ферментов, и как следствие этого – повышение образования свободных радикалов (активных форм кислорода и азота) [Czarny P et al, 2018].

Также часто при депрессивных и тревожных расстройствах обнаруживаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов и сниженные уровни противовоспалительных цитокинов в плазме крови и в ликворе, признаки воспалительной гиперактивации «стрессовой» оси ГГН, повышенные уровни в плазме крови белков острой фазы воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), гепсидин, гаптоглобин,  $\alpha$ 1-антитрипсин (А1АТ), кислый  $\alpha$ 1-гликопротеин (АГП). При этом никакого системного или местного воспалительного процесса известной этиологии у этих пациентов обнаружить не удаётся [Dowlati Y et al, 2010].

Верно, однако, и обратное – многие воспалительные, инфекционные, аутоиммунные заболевания, независимо от своей природы – сопровождаются повышенным риском развития депрессии и/или тревоги [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Существуют достаточно веские основания полагать, что вышеописанные, обнаруживаемые у значительной части пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, воспалительные сдвиги в плазме крови и в ликворе – являются не просто «спутниками», маркерами или следствиями депрессивного или тревожного состояния – но, напротив, сами играют важную, если не одну из ключе-

вых, ролей в патогенезе депрессивных и тревожных состояний [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Целый ряд сходящихся в одной точке данных заставляет думать именно так. Например, тот факт, что в экспериментах на животных состояние, очень напоминающее депрессию у человека, можно вызвать введением бактериального липополисахарида (ЛПС), или что лечение интерферонами или интерлейкинами 1 либо 2 (важными воспалительными цитокинами) – часто вызывает у пациентов развитие ятрогенной депрессии или ятрогенного тревожного состояния. Или, например, тот факт, что воспалительные цитокины интерферон-альфа (ИФН- $\alpha$ ) и фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) оба способны активировать фермент индол-2,3-диоксигеназу (ИДО), осуществляющий катаболизм L-триптофана по так называемому кинурениновому пути с образованием нейротоксичной кинуреновой кислоты, и заодно попутно снижать биосинтез из L-триптофана таких важных для функционирования ЦНС метаболитов, как серотонин, мелатонин, никотинамид. Кроме того, воспалительные цитокины как непосредственно, так и через активацию ими оси ГГН угнетают биосинтез факторов роста нервных клеток, таких, как BDNF и NGF [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

Эта гипотеза получила название «воспалительной гипотезы депрессий». На сегодняшний день она рассматривается как одна из основных гипотез этиопатогенеза депрессивных состояний [Stahl SM, 2013; Miller AH, Raison CL, 2016; Benedetti F et al, 2016; Ruiz P, 2017].

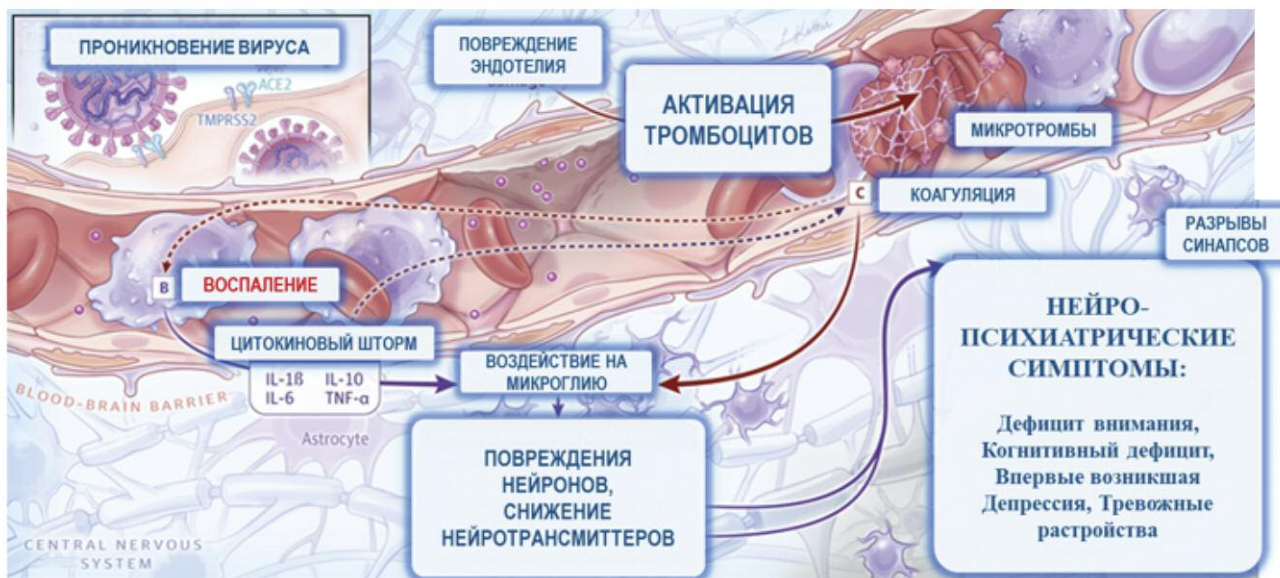
В свете всех этих данных, неудивительно, что связь между интенсивностью воспаления (оцениваемой по уровням ряда воспалительных маркеров и маркеров оксидативного стресса в плазме крови) – и выраженностью депрессивных, тревожных и нейрокогнитивных расстройств была обнаружена и у пациентов с постковидным синдромом, и что эта корреляция сохранялась и спустя 3 месяца после окончания острой фазы болезни и выписки из больницы [Gennaro MM et al, 2021].

Ряд исследований показывает, что не только непосредственно сам гипериммунный ответ организма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2, но и вызываемая психологическими стрессорами, связанными с пандемией, гиперактивность «стрессовой» оси ГГН – могут вызывать или активизировать хронические воспалительные процессы в организме, и приводить к повышению маркеров воспаления, оксидативного и нитрозативного стресса в плазме крови и в ликворе. А это, в свою очередь, может способствовать усилению процессов нейровоспаления, нейроповреждения и нейродегенерации, усилению апоптоза нейронов и клеток нейроглии, ослаблению процессов нейрогенеза и нейропластичности, процессов аксоно-, дендрито- и синаптогенеза, и, как следствие – может способствовать возникновению различных психиатрических и неврологических осложнений перенесённого COVID-19, то есть – способствовать развитию нейропсихиатрических симптомов постковидного синдрома [Bektas A et al, 2020; Gennaro MM et al, 2021].

Например, в исследовании Koumra (2020) было показано, что у реконвалесцентов острой фазы COVID-19 спустя 1-3 месяца после выписки из стационара всё ещё обнаруживаются повышенные уровни интерлейкина-4 (ИЛ-4) в плазме крови и в ликворе, и что этот показатель хорошо коррелирует у данной категории пациентов с показателями депрессии и тревоги по Госпитальной шкале (HADS). Это может указывать как на продолжающееся, длительно персистирующее нейровоспаление и системное воспаление у пациентов, перенёвших острую фазу COVID-19, так



Рис. № 1. Патогенез повреждений головного мозга вирусом SARS-CoV-2 (по Boldrini M et al, 2021).



и на роль системного воспаления и нейровоспаления в патогенезе именно постковидной депрессии и постковидной тревоги [Koumra FS et al, 2020].

В канву этой гипотезы хорошо ложится также тот статистический факт, что у тех пациентов, у которых заболевание COVID-19 протекало тяжело, с выраженными респираторными симптомами, высокой лихорадкой, гипоксией, нарушениями сознания, выраженной интоксикацией, проявлениями цитокинового шторма или органной недостаточности, или у пациентов, у которых течение болезни потребовало госпитализации в отделение реанимации и/или в отделение интенсивной терапии, применения высоких доз ГК, антицитокиновых препаратов, кислородной поддержки или искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) – с большей вероятностью отмечаются после выздоровления длительные и/или тяжёлые neuropsychiatric последствия перенесённого COVID-19, например, длительная и/или тяжёлая депрессия, длительная и/или тяжёлая тревожность, манифестация de novo или рецидив обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) – вероятно, по механизму, сходному с механизмом манифестации или рецидива ОКР после стрептококковых и некоторых вирусных инфекций (так называемый PANDAS синдром), и даже – необычно раннее начало болезни Паркинсона (БП) или болезни Альцгеймера (БА) после перенесения COVID-19 [Ortelli P et al, 2021].

Одна из причин этого явления заключается в высокой нейротропности, нейроинвазивности и нейротоксичности самого вируса SARS-CoV-2 (более высокой, чем даже у его ближайшего родственника – вируса SARS-CoV) [Ortelli P et al, 2021].

Другая же причина заключается в том, что повышение в периферической крови воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления – например, простагландинов и лейкотриенов, усиление оксидативного и нитрозативного стресса на периферии – потенциально способно нарушить целостность ГЭБ [Ortelli P et al, 2021].

Проникая через ГЭБ, эти вещества запускают каскад нейровоспаления, нейроповреждения и нейродегенерации уже в самой ЦНС. А это приводит к многообразным вторичным неблагоприятным изменениям в синаптической нейротрансмиссии, включая такие важные нейромедиаторные системы, как глутаматергическая система, система

γ-аминомасляной кислоты (ГАМКергическая), все три моноаминергические и холинергическая системы [Ortelli P et al, 2021].

Вирус SARS-CoV-2 имеет свойство реплицироваться в промежуточном компартменте между эндоплазматическим ретикуломом (ЭПР) и комплексом Гольджи. Это приводит к стрессу ЭПР, митохондриальному окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и к гиперпродукции повреждённой клеткой различных сигнальных молекул, в частности, воспалительных цитокинов. Эти воспалительные цитокины, в свою очередь, запускают в ближайших и отдалённых от места повреждения клетках каскад чрезмерной, гиперергической воспалительной реакции [Hashimoto K, 2021].

А изучение механизмов взаимодействия между вирусом SARS-CoV-2 и клетками организма хозяина, в том числе – взаимодействия, опосредованного активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы эндотелина-1, сигма-1 рецепторов (S1R), каскадов воспалительных цитокинов, и аналогичных изменений в тех же системах, которые происходят при развитии ПТСР любого генеза – позволило одной исследовательской группе сформулировать гипотезу о ПТСР (причём не только о постковидном ПТСР, а вообще о ПТСР как таковом), как о системном воспалительном заболевании, повреждающем, в первую очередь, эндотелий сосудов, и о том, что агонисты сигма-1 рецепторов (S1R агонисты), такие, как флувоксамин – могут быть особенно полезными в лечении ПТСР, в силу своего противовоспалительного, иммуномодулирующего и ангиопротективного (эндотелиопротективного) действия [Sfera A et al, 2021].

Один из основных механизмов развития постковидного синдрома связывают с воспалением эндотелия сосудов, вызванным вирусной нагрузкой. Было показано, что значительное количество активированных моноцитов содержат спайк-белок (белок S1) и другие уже не способные к размножению частицы коронавируса SARS-CoV-2 даже спустя 15 месяцев после первичного заражения. Активированные моноциты разносят белки вируса SARS-CoV-2 по всему телу, связываются с эндотелием кровеносных сосудов и вызывают его воспаление. Это, в свою очередь, приводит к патологическому повышению проницаемости стенок кровеносных сосудов и развитию локального

отёка, а также к повышению вероятности запуска каскада локальных микротромбозов как реакций на повреждение эндотелия сосудов, с соответствующими последствиями для тех участков живых тканей (в том числе для ткани мозга), которые в результате тромбоза остаются без кровоснабжения [Boldrini M et al, 2021; Patterson BK et al, 2022].

Кроме того, активированные моноциты, нагруженные фрагментами белков вируса SARS-CoV-2, могут проникать через повреждённый эндотелиальным воспалением ГЭБ, и запускать в мозгу каскад нейровоспаления (воспалительную реакцию микроглии). Это приводит к снижению в мозгу уровней моноаминов и трофических факторов, к утрате синапсов, к развитию оксидативного и нитрозативного стресса, свободнорадикального повреждения нервных и глиальных клеток, к повышению внеклеточных концентраций глутамата и N-метил-D-аспартата (NMDA) и к развитию эксайтотоксичности, и в конечном итоге – к апоптотической гибели нервных и глиальных клеток мозга (см. рис. № 1) [Boldrini M et al, 2021].

### **Сигма-1 рецепторы и их роль в терапии постковидных нарушений**

Сигма-1 рецепторы – это важные сигнальные и рецепторные белки, которые расположены в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Они являются мощными ингибиторами продукции воспалительных цитокинов и свободных радикалов (активных форм кислорода и азота). Кроме того, они также играют важную роль в модуляции внутриклеточной передачи сигналов и взаимодействуют со множеством цитоплазматических и мембранных рецепторов, ионных каналов, киназ и других ферментов, а также липидов клетки [Rosen DA, 2019].

Изменения в функциях и уровне экспрессии сигма-1 рецепторов, как сейчас полагают, могут играть важную роль в этиопатогенезе многих психических и неврологических расстройств, в том числе – аффективных и когнитивных расстройств, шизофрении, хронических болевых синдромов, нейродегенеративных заболеваний, ряда химических зависимостей (например, кокаиновой и метамфетаминовой) [Gris G et al, 2015; Ruscher K, Wieloch T, 2015; Hong WC et al, 2017; Ruiz-Cantero MC et al, 2021; Sałaciak K, Pytka K, 2022].

При любом внутриклеточном стрессе (таком, как вирусное повреждение, воздействие на клетку экзогенных или эндогенных токсинов, ионизирующей радиации, свободных радикалов, оксидативный или нитрозативный стресс, осмотический или температурный стресс, эксайтотоксичность в результате перевозбуждения клетки, гипоксия и др.), или при стимуляции лигандами сигма-1 рецепторы перемещаются с мембран митохондрий в направлении эндоплазматической ретикулярной сети, а также в направлении внутренней стороны плазматической мембраны клетки с целью оказания регулирующих влияний на активность целого ряда важных функциональных белков клетки, таких, как ионные каналы, рецепторы, киназы и другие внутриклеточные ферменты [Su TP et al, 2010; 2016].

Таким образом, сигма-1 рецепторы служат регуляторами, модуляторами и координаторами внутриклеточной передачи сигналов между органеллами клетки, как локально – между митохондриями и эндоплазматическим ретикулумом, так и глобально и удалённо – между клеткой и внешней средой (через модуляцию активности рецепторов, ионных каналов, киназ и других ферментов, расположенных на внешней стороне плазматической мембраны клетки) [Su TP et al, 2010; 2016].

В ЦНС активность сигма-1 рецепторов косвенно регулирует работу целого ряда нейромедиаторных систем, в том числе таких важных, как NMDA-опосредованная глутаматергическая, ГАМКергическая, серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая системы, система мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [Skuzza G, 2012].

Кроме того, активность сигма-1 рецепторов играет роль в таких важных физиологических процессах в ЦНС, как модуляция восприятия боли, процессы нейровоспаления и нейродегенерации, синаптической дегенерации, апоптоза нервных клеток и, наоборот, процессы нейрогенеза, нейропластичности, синаптогенеза и синаптической пластичности, процессы нейрорепаляции и нейрорегенерации или, как их ещё называют, процессы нейроремонта (восстановления ЦНС после тех или иных повреждений) [Kourrich S et al, 2012; Sanchez EL, Lagunoff M, 2015; Ruscher K, Wieloch T, 2015; Jia J et al, 2018; Jerčić L et al, 2019; Lisak RP et al, 2020].

В свете того, что COVID-19 и постковидный синдром являются мультиорганными и мультисистемными заболеваниями, поражающими многие различные органы и системы нашего организма, важно отметить, что сигма-1 рецепторы обильно экспрессируются, помимо ЦНС, также в ткани лёгких, в печени, в надпочечниках, в яичках у мужчин и в яичниках у женщин, в почках, в сердечной мышце и в эндотелии сосудов [Hashimoto K, 2013; 2021; Vela JM, 2020; Dalwadi DA et al, 2021].

Также следует отметить, что агонисты сигма-1 рецепторов, такие, как флувоксамин, значительно повышают уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в ЦНС, и поэтому они могут быть полезны при лечении постковидного синдрома и различных повреждений ЦНС (нейродегенеративных заболеваний, последствий черепно-мозговых травм, инсультов и др.), вне зависимости от их угнетающего влияния на процессы нейровоспаления [Hashimoto K, 2013; 2021; Dalwadi DA et al, 2021].

На сегодняшний день агонисты сигма-1 рецепторов активно разрабатываются в качестве перспективных терапевтических агентов, способных, с одной стороны, стимулировать процессы нейрогенеза, нейропластичности и нейрорепаляции (нейровосстановления, нейроремонта), а с другой – угнетать процессы нейровоспаления, нейроповреждения и нейродегенерации. Оба этих свойства агонистов сигма-1 рецепторов – весьма важны для эффективного лечения постковидных осложнений [Brimson JM et al, 2020; Vela JM, 2020; Hashimoto K, 2021].

### **Флувоксамин как перспективный препарат для лечения COVID-19 и постковидного синдрома**

#### *Краткая общая характеристика флувоксамина*

Флувоксамин – это АД из группы СИОЗС, который широко применяется в мире начиная с 1990-х годов [Ishima T et al, 2014; Hashimoto K, 2015; Cobos EJ et al, 2020].

Специфической особенностью фармакодинамики флувоксамина, резко отличающей его от всех остальных АД и в том числе – от всех прочих препаратов класса СИОЗС, является его сильный и высокоаффинный агонизм по отношению к сигма-1 рецепторам (S1R; флувоксамин, вообще, является самым высокоаффинным из всех ныне клинически применяемых агонистов S1R, причём он является таковым вовсе не только среди АД, но и среди всех лекарств; более высокоаффинные S1R агонисты либо пока находятся на ранних стадиях разработки для клинического применения, либо вообще имеют сугубо экспериментальное применение, без перспектив когда-либо «войти в



клиническую практику») [Ishima T et al, 2014; Hashimoto K, 2015; Cobos EJ et al, 2020].

Эта особенность фармакодинамики флувоксамина предопределяет и ряд особенностей его клинического профиля как АД. В частности, с сильным S1R агонизмом флувоксамина – связывают сильное и быстро наступающее (нередко уже с первых дней терапии) анксиолитическое действие флувоксамина. Также стоит упомянуть влияние флувоксамина на повышение концентрации мелатонина, и связываемую с этим, его способность быстро, нередко уже с первой недели терапии, нормализовать нарушенные сон и циркадные ритмы [Беккер РА, Быков ЮВ, 2019 (а), (b)].

С сильным S1R агонизмом флувоксамина связывают также его прокогнитивные и антиамнестические свойства, выгодно отличающие его от других СИОЗС (способность флувоксамина улучшать нарушенные при депрессиях и тревожных состояниях когнитивные функции и память, что, кстати, немаловажно при постковидных депрессиях с учётом высокой частоты нейрокогнитивных нарушений при них) [Беккер РА, Быков ЮВ, 2019 (а), (b)].

С косвенным нормализующим действием флувоксамина на работу дофаминергической системы мозга, также реализующимся через его сильный S1R агонизм, связывают как его специфическое анти-ангедоническое действие (его способность эффективно устранять ангедонию, как один из ключевых симптомов депрессии, чего не наблюдается при применении других СИОЗС, в целом склонных давать некоторое «приглушение эмоций»), так и его своеобразное антипсихотическое действие – его эффективность в монотерапии (без добавления антипсихотика – АП) при психотических формах депрессий. Более того, показано даже, что флувоксамин в монотерапии, без добавления АП, может быть эффективен при делириозных состояниях, например, у послеоперационных пациентов или у пациентов с БА [Furuse T, Hashimoto K, 2010; Беккер РА, Быков ЮВ, 2019 (а), (b)].

С наличием у флувоксамина сильной S1R агонистической активностью связывают также его анальгетические свойства (которых, опять-таки, не наблюдается у других СИОЗС, в отличие от трициклических АД – ТЦА – или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН; последние два класса АД, впрочем, переносятся в среднем хуже, чем флувоксамин). Стоит отметить, что анальгетическая активность флувоксамина тоже может оказаться весьма полезной именно в контексте лечения постковидного синдрома, учитывая нередкую представленность в его картине различных болевых синдромов (головных болей, болей в животе, летучих болей в мышцах и/или суставах по типу фибромиалгии) [Беккер РА, Быков ЮВ, 2019 (а), (b)].

Однако ещё более интересно в данном контексте то, что сильная S1R агонистическая активность флувоксамина, по-видимому, обуславливает не только описанный нами выше ряд особенностей спектра его психотропной активности, но и ряд ценных для лечения постковидных пациентов его соматотропных свойств. В частности, задолго до пандемии COVID-19 было показано сильное обезболивающее, иммуномодулирующее, противовоспалительное и артро- (хондро-) протективное действие флувоксамина при артритах разного генеза, включая постинфекционные реактивные артриты (а ведь они нередко развиваются и у постковидных пациентов) [Riesner HJ et al, 2008].

В другой серии исследований – и тоже задолго до пандемии COVID-19 – было показано, что флувоксамин, благодаря своему S1R агонизму, обладает кардио- и ангиопр-

тективными свойствами в самых разных контекстах, включая хроническую ишемию миокарда (ХИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и др. Опять-таки, и это тоже может оказаться важным при лечении постковидных пациентов, учитывая, сколь часто у этой когорты пациентов встречаются симптомы со стороны ССС [Tagashira H, Fukunaga K, 2012; Bhuiyan S et al, 2013].

А ещё в одной серии исследований было показано, что флувоксамин, именно благодаря своему S1R агонизму, обладает сильными нейропротективными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами при самых разных органических поражениях ЦНС, например, после ЧМТ или ОНМК, или при развивающейся БА или БП, или в экспериментальной модели рассеянного склероза (РС). Флувоксамин уменьшал апоптотическую гибель клеток, накопление  $\beta$ -амилоида, улучшал выживаемость и размножение нервных стволовых клеток (нейрогенез), понижал секрецию таких воспалительных цитокинов, как интерферон-гамма (ИФН- $\gamma$ ) и повышал секрецию противовоспалительного цитокина интерлейкин-4 (ИЛ-4) [Ghareghani M et al, 2017; Shi M et al, 2022; Bogár F et al, 2022].

Опять-таки, и это свойство флувоксамина может оказаться важным в контексте лечения постковидных пациентов, учитывая данные о высокой нейроинвазивности и нейротоксичности вируса SARS-CoV-2, а также о провокации этим вирусом процессов нейровоспаления, нейроповреждения и нейродегенерации, вплоть до раннего манифеста БА, БП или развития de novo РС после перенесённого COVID-19 [Ghareghani M et al, 2017; Shi M et al, 2022; Bogár F et al, 2022].

По этому поводу стоит отметить, что флувоксамин сейчас рассматривается как перспективный терапевтический агент для репозиционирования в качестве средства лечения различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА и БП. Параллельно ряд фирм ведёт разработки таких экспериментальных S1R агонистов, как AF710B (ANAVEX 3–71), для тех же целей [Bogár F et al, 2022].

Флувоксамин сравнительно недорог, хорошо переносится, прост в использовании, широко доступен во всём мире и обладает высокой степенью липофильности, что обеспечивает лёгкость его проникновения в клетки различных органов и тканей, включая такие часто поражаемые при COVID-19 и постковидном синдроме ткани, как эпителий лёгких, кардиомиоциты, клетки эндотелия сосудов, нервные и глиальные клетки и др. [Hallifax D, Houston JB, 2007].

Перейдём, однако, к рассмотрению механизмов противовоспалительного и иммуномодулирующего действия флувоксамина именно в контексте заболевания COVID-19.

#### *Механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия флувоксамина при COVID-19*

В конце 2020 года Гордон с соавторами установили, что выключение (нокаут) гена SIGMAR1, который кодирует белок S1R, вызывает существенное торможение репликации вируса SARS-CoV-2 как в культуре генетически модифицированных клеток, так и у нокаутных экспериментальных животных [Gordon DE et al, 2020 (а), (b)].

Между тем, белок S1R уже давно привлекал внимание исследователей из самых разных областей медицины, как влияющий на патофизиологию огромного множества самых различных заболеваний – психических, неврологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, злокачественных и др. [Hayashi T, Su TP, 2008; Albayrak Y, Hashimoto K, 2017].

Чтобы понять, почему это так – нужно хорошо представлять себе, что вообще такое белок S1R, и какова его



роль в клетке. Белок S1R – это многофункциональный белок-шаперон, один из белков теплового шока (БТШ), расположенный в ЭПР. Он опосредует перекрёстные взаимодействия сигналов между митохондриями и ядром клетки [Mahdi M et al, 2022].

Будучи белком-шапероном, белок S1R способствует правильному пространственному свёртыванию вновь синтезированных рибосомами белков, а также предотвращает внутриклеточное накопление неправильно свернувшихся белков [Hayashi T, Su TP, 2007; Rosen DA et al, 2019].

Кроме того, будучи одним из важнейших БТШ, белок S1R играет большую роль в механизмах неспецифической защиты клетки от воздействия самых разных стрессоров – будь то повышенная температура окружающей среды («тепловой шок», откуда и название всего этого семейства защитных белков – БТШ), или, наоборот, пониженная температура окружающей среды («криогенный шок»), или воздействие на клетку ионизирующей радиации, свободных радикалов (активных форм кислорода и азота – «оксидативный и/или нитрозативный стресс»), или осмотический стресс, нападение на клетку вирусов, гипоксия клетки и др. [Hayashi T, Su TP, 2007; Rosen DA et al, 2019].

Усиление экспрессии белка S1R – это один из универсальных ответов живых клеток на воздействие любого стрессора. Оно способствует повышению выживаемости клеток. То есть, можно сказать, что белок S1R обладает мощными цитопротективными и антиоксидантными свойствами. Один из механизмов цитопротекции, обеспечиваемой белком S1R, заключается в модуляции входящего тока ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) из ЭПР в митохондрии, особенно в моменты клеточного и/или митохондриального стресса [Hayashi T, Su TP, 2007; Rosen DA et al, 2019].

При вирусной инфекции, как и при любой другой форме клеточного стресса, гиперэкспрессия S1R играет защитную роль, уменьшая оксидативный и нитрозативный стресс митохондрий, а также стресс ЭПР от большого количества чужеродных (вирусных) или неправильно свёрнутых белков. Кроме того, гиперэкспрессия S1R индуцирует целый каскад цитопротективных, анти-апоптотических, направленных на обеспечение выживания клетки в стрессовых условиях, механизмов, и одновременно тормозит экспрессию про-апоптотических, летальных для клетки, сигналов и механизмов [Rosen DA et al, 2019].

Вышеупомянутые данные Гордона с соавторами о торможении репликации вируса SARS-CoV-2 при выключении гена SIGMAR1, наряду с более ранними исследованиями, которые указывали на наличие у лигандов S1R мощных противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, на их способность угнетать гиперпродукцию воспалительных цитокинов и повышать продукцию противовоспалительных цитокинов, снижать смертность экспериментальных животных от сепсиса – закономерно вызвали интерес к изучению потенциала использования уже существующих лигандов S1R в качестве средств лечения ранних этапов инфекции SARS-CoV-2 для предотвращения более тяжёлого течения этой инфекции и развития цитокинового шторма, поскольку уже было известно, что именно гиперергическая воспалительная реакция и цитокиновый шторм, а не сам вирус SARS-CoV-2 при заболевании COVID-19 представляют основную опасность для жизни и здоровья пациента [Rosen DA et al, 2019].

Между тем, ещё в 2014 году, задолго до пандемии COVID-19, Ишима с соавторами показали, что флувоксамин является самым высокоаффинным агонистом S1R среди всех клинически применяемых АД. Позднее было показано, что флувоксамин является самым высоко-

аффинным агонистом S1R среди всех зарегистрированных на сегодня лекарств вообще [Ishima T et al, 2014; Rosen DA et al, 2019].

Учитывая давно известную ключевую роль белка S1R в смягчении внутриклеточного стресса при вирусных инфекциях, различные лиганды S1R уже давно изучались в качестве потенциальных средств для лечения других вирусных инфекций (не для лечения инфекции SARS-CoV-2). Так, например, в контексте инфицирования вирусом гепатита С (Hepatitis C Virus – HCV) было показано, что белок S1R в гепатоцитах ко-локализуется вместе с не-структурными белками клетки, связывающимися с комплексом вирусной репликазы HCV, и что индукция экспрессии белка S1R способствует ускорению обезвреживания и элиминации из клетки как готовых частиц HCV, так и отдельных вирусных белков [Friesland M et al, 2013].

А совсем недавно было обнаружено, что белок nsрb вируса SARS-CoV-2 – связывается с белком S1R и отключает многие из активируемых S1R внутриклеточных защитных, анти-апоптотических сигнальных каскадов. Кроме того, белок nsрb вируса SARS-CoV-2 также перехватывает, опять-таки благодаря взаимодействию с белком S1R, управление трансляцией белков в рибосомах клетки, и направляет все ресурсы внутриклеточных рибосом на трансляцию вирусных белков, а не нужных самой клетке белков [Gordon DE et al, 2020 (a), (b)].

Большинство исследователей считают, что основным механизмом положительного воздействия флувоксамина на клиническое течение COVID-19 является его противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, реализующееся через его высокопотентный S1R агонизм и активацию каскада S1R-IRE [Rosen DA et al, 2019; Facente SN et al, 2021].

#### *Механизмы противовоспалительного действия флувоксамина в доклинических моделях*

Предпосылкой для появления интереса к исследованию эффективности и безопасности применения флувоксамина для лечения COVID-19 стало получение некоторых интересных результатов сначала в исследованиях *in vitro* (в культурах клеток), а затем и *in vivo* (на экспериментальных животных) [Chen Y, Brandizzi F, 2013; Rosen DA et al, 2019].

Ещё в 2013-м году, задолго до пандемии COVID-19, в опытах *in vitro* было показано, что активация сигма-1 рецепторов угнетает выработку воспалительных цитокинов в макрофагах, причём этот эффект реализуется через угнетение ими активности так называемого IRE1 (инозитол-требующего фермента), который также образно называют датчиком стресса и исполнителем судьбы клетки (за влияние IRE1 на про-апоптотические и анти-апоптотические каскады в клетке) [Chen Y, Brandizzi F, 2013].

В 2019-м году Д. Розен с соавторами провели эксперимент по сопоставлению защитного действия агониста сигма-1 рецепторов флувоксамина и цефалоспоринового антибиотика 3-го поколения в модели грамотрицательного сепсиса у мышей. Сеттинг этого эксперимента состоял в том, что подопытным мышам вводили внутривенно сначала заведомо летальную в отсутствие лечения дозу мышинных фекалий, которые всегда содержат грамотрицательные бактерии (2 г/кг массы тела), а затем – флувоксамин и/или цефтриаксон [Rosen DA et al, 2019].

Авторы вышеупомянутого эксперимента сумели показать, что флувоксамин не уступал по эффективности цефтриаксону по влиянию на повышение выживаемости подопытных мышей после получения ими летальной дозы инфекционного материала. При совместном же примене-

нии действие флувоксамина и цефтриаксона в отношении защиты животных от грамотрицательного сепсиса суммировалось. Это говорит о том, что в защитном действии у флувоксамина и у цефтриаксона в экспериментальной модели грамотрицательного сепсиса у мышей – имеются разные и взаимно дополняющие друг друга (комплементарные) механизмы [Rosen DA et al, 2019].

Авторы данного исследования предположили, что основной механизм защитного действия флувоксамина в экспериментальной модели грамотрицательного сепсиса у животных, по всей вероятности, связан с агонистическим воздействием флувоксамина на сигма-1 рецепторы и с ингибированием через них активности IRE1. Основания для такого предположения им дало то, что в той же модели грамотрицательного сепсиса у нокаутных мышей с генетически выключенным сигма-1 рецептором летальность животных от септического шока была значительно выше, а защитное действие флувоксамина – практически не проявлялось [Rosen DA et al, 2019].

Кроме того, Розен с соавторами также показали, что активация сигма-1 рецепторов (S1R) и угнетение активности IRE1 играют защитную роль в экспериментальных моделях воспаления и сепсиса на животных. Введение флувоксамина улучшало биохимические показатели крови и клиническое состояние животных, снижало температуру их тела, уровни воспалительных цитокинов и маркеров воспаления и оксидативного стресса в крови и повышало выживаемость животных не только при их заражении экспериментальным грамотрицательным сепсисом, но и при введении им очищенных бактериальных липополисахаридов (ЛПС) ( $p < 0,01$ ) [Rosen DA et al, 2019].

Получив эти результаты, Розен с соавторами затем продемонстрировали, что противовоспалительное и иммуномодулирующее действие флувоксамина проявляется также на клетках человека *in vitro*. Флувоксамин в концентрации 20 мкМ значительно снижал *in vitro* воспалительный ответ лимфоцитов и макрофагов здоровых доноров на их стимуляцию бактериальным ЛПС, в частности, секрецию ими интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 $\beta$ ) ( $p < 0,05$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) ( $p < 0,01$ ) и изоформы p40 интерлейкина-12 (ИЛ-12 p40) ( $p < 0,01$ ) [Rosen DA et al, 2019].

При этом очень важно отметить, что противовоспалительное и иммуномодулирующее действие флувоксамина ограничивается влиянием его на секрецию строго определённых воспалительных цитокинов, а не является результатом глубокого общего угнетения их продукции, как это имеет место быть при применении высоких доз глюкокортикоидов (ГК), или традиционных иммуносупрессоров и цитостатиков [Rosen DA et al, 2019].

#### **Доказательная база по применению флувоксамина для лечения COVID-19**

Первое пилотное исследование, посвящённое изучению эффективности и безопасности применения флувоксамина для лечения COVID-19, было предпринято E. Lenze с соавторами ещё летом 2020 года, во время первой волны пандемии. Это исследование имело формат небольшого, краткосрочного (15 суток) двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического испытания (РКИ) [Lenze EJ et al, 2020].

Все участники данного РКИ, страдающие подтверждённым лабораторно COVID-19 в лёгкой форме, были рандомизированы к получению либо флувоксамина (доза которого быстро, в течение нескольких дней, наращивалась с 50 мг 1 раз в сутки до 100 мг 3 раза в сутки = 300 мг/сут, если позволяла переносимость), либо плацебо. При этом

ни та, ни другая группа пациентов не должны были, согласно дизайну исследования, получать каких-либо иных противовирусных, противовоспалительных или иммуномодулирующих препаратов [Lenze EJ et al, 2020].

Заранее определённой перед началом данного РКИ первичной конечной точкой исследования (primary endpoint) было клиническое ухудшение. Принятое авторами исследования определение того, что есть такое «клиническое ухудшение» в течении заболевания COVID-19 звучало так: «снижение насыщения артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) ниже 92% при дыхании атмосферным воздухом, либо появление одышки при дыхании атмосферным воздухом, или же появление потребности в кислородной поддержке или ИВЛ» [Lenze EJ et al, 2020].

Авторы данного исследования сумели показать, что ни один из пациентов в группе активного лечения, получавшей флувоксамин, не достиг первичной конечной точки (то есть не испытал клинического ухудшения в течении болезни на протяжении 15 суток исследования). В то же время у 6 из 72 пациентов, которые получали плацебо, было зарегистрировано клиническое ухудшение – либо появление одышки при дыхании атмосферным воздухом, либо снижение SaO<sub>2</sub> ниже 92% при дыхании атмосферным воздухом, либо появление потребности в кислородной поддержке [Lenze EJ et al, 2020].

На основании первых многообещающих результатов вышеописанного пилотного РКИ, чуть позднее – в ноябре-декабре 2020 года, во время второй волны COVID-19, другая группа авторов – провела открытое проспективное когортное исследование эффективности и безопасности применения флувоксамина в лечении острой фазы COVID-19 у пациентов с лёгкой (амбулаторной) формой заболевания [Seftel D, Boulware DR, 2021].

В этом исследовании доза флувоксамина была несколько ниже, чем в первом пилотном РКИ (100 мг/сут = 2 раза в сутки по 50 мг на протяжении 14 суток, тогда как в выше процитированном РКИ флувоксамин доводили до 300 мг/сут = 3 раза в сутки по 100 мг на протяжении 15 суток, если позволяла переносимость) [Seftel D, Boulware DR, 2021].

В общей сложности 65 пациентов согласились принимать флувоксамин, в то время как 48 пациентов выбрали режим «только наблюдение», без какого-либо конкретного лечения. Результаты этого исследования также показали значительное преимущество флувоксамина перед отсутствием лечения. Ни один из 65 пациентов, принимавших флувоксамин (0%), за 14 суток исследования не стал нуждаться в госпитализации, в отличие от 6 из 48 пациентов (12,5%) в группе «только наблюдения» ( $p = 0,005$ ) [Seftel D, Boulware DR, 2021].

Более того, несмотря на то, что группа пациентов, получавших флувоксамин, изначально была несколько более тяжёлой и испытывала в среднем большее количество начальных симптомов заболевания – к сроку 14 суток ни у одного из 65 пациентов, получавших флувоксамин (0%), уже не было никаких симптомов болезни. В то же время у 29 из 48 пациентов, которые выбрали режим «только наблюдение» (то есть у 60% от общего их числа) – к сроку 14 суток всё ещё сохранялись те или иные симптомы заболевания COVID-19 ( $p < 0,001$ ) [Seftel D, Boulware DR, 2021].

Самое же крупномасштабное РКИ, названное TOGETHER и посвящённое изучению эффективности и безопасности применения флувоксамина в сопоставлении как с плацебо, так и с другими противовирусными и/или противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами, для амбулаторного лечения COVID-19 – было прове-

дено уже в этом, 2022 году, в Бразилии, Гилмаром Рейсом с соавторами [Reis G et al, 2022].

По своему дизайну это было многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное РКИ. В нём амбулаторные пациенты с лёгкой формой лабораторно подтверждённого COVID-19 были рандомизированы к получению либо флувоксамина (в дозе 200 мг/сут = 100 мг 2 раза в сутки), либо плацебо, либо других противовирусных, противовоспалительных или иммуномодулирующих лекарств по выбору врача (гидроксихлорохин, комбинация лопинавир/ритонавир, метформин, аторвастатин, ивермектин, доксазозин или интерферон-гамма) на протяжении 10 суток [Reis G et al, 2022].

В общей сложности 741 участник данного исследования получал флувоксамин, а 756 – получали плацебо. При этом в группе флувоксамина клиническое ухудшение на протяжении 10 дней наблюдения было зарегистрировано только у 79 из 741 участника (всего у 11%), в то время как в группе плацебо за этот же срок клиническое ухудшение наблюдалось у 119 из 756 пациентов, или у 16% от общего их числа ( $p < 0,001$ ) [Reis G et al, 2022].

Кроме того, пациентам из группы плацебо значительно чаще, чем пациентам из группы, получавшей флувоксамин, при развитии клинического ухудшения требовалась госпитализация, кислородная поддержка, ИВЛ или введение больших доз ГК и/или антицитокинных препаратов [Reis G et al, 2022].

Пациенты из группы плацебо также проводили в среднем больше времени, по сравнению с пациентами из группы флувоксамина, в стационаре как таковом, и в отделениях реанимации и интенсивной терапии – в частности [Reis G et al, 2022].

Среди всех пациентов, получавших флувоксамин (то есть при intention-to-treat анализе), было зарегистрировано лишь 17 смертей из 741 принявших участие в исследовании, тогда как среди пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 25 смертных случаев из 756 участников исследования [Reis G et al, 2022].

Стоит отметить, что в исследовании TOGETHER часть пациентов отказались от продолжения лечения тем или иным назначенным им препаратом из-за его плохой переносимости. Встречались отказы от продолжения лечения и в группе флувоксамина. При этом среди тех пациентов, которые завершили хотя бы 80% от курса лечения рекомендованной продолжительности (флувоксамин – 548 пациентов, плацебо – 618 пациентов) – в группе флувоксамина был зарегистрирован только 1 смертный случай, тогда как в группе плацебо было зарегистрировано 12 смертных случаев ( $p = 0,022$ ) [Reis G et al, 2022].

Доверие к результатам исследования Рейса с соавторами повышается не только в связи с крупным размером выборки этого исследования (более 8 000 пациентов), но и тем, что полученные Рейсом с коллегами данные хорошо согласуются с теми данными, которые были получены во многих других, более ранних исследованиях. Так, например, в исследовании TOGETHER, так же как и в целом ряде других, более ранних исследований, ни метформин, ни ивермектин, ни комбинация лопинавир/ритонавир не показали достоверных отличий по эффективности от плацебо. В то же время в этом исследовании, так же как и в упоминавшихся нами выше исследованиях STOP COVID 1 и 2, флувоксамин показал статистически достоверные отличия по эффективности от плацебо [Reis G et al, 2022].

Будучи первым в истории крупным многоцентровым двойным слепым плацебо-контролируемым РКИ по применению флувоксамина в лечении COVID-19, исследова-

ние TOGETHER представило первые строгие (уровень доказательности А) доказательства эффективности и безопасности использования флувоксамина на ранних стадиях заболевания COVID-19, для предотвращения его более тяжёлого течения [Reis G et al, 2022].

Позднее в 2022-м году Кристина Гуо с соавторами опубликовали мета-анализ всех РКИ, посвящённых изучению эффективности и безопасности применения флувоксамина в лечении острой фазы заболевания COVID-19 и в профилактике его тяжёлого течения. В этот мета-анализ вошли, в частности, исследования STOP COVID 1 и STOP COVID 2 (первое пилотное РКИ и последующее follow-up исследование), а также выше процитированное нами исследование TOGETHER. Аналогичный мета-анализ был независимо проведён также группой Тодда Ли с соавторами [Guo CM et al, 2022; Lee TC et al, 2022].

Авторы обоих мета-анализов подтвердили высокое методологическое качество исследования TOGETHER, а также поддержали его выводы об эффективности и безопасности применения флувоксамина в лечении острой фазы заболевания COVID-19 и в профилактике его тяжёлого течения [Guo CM et al, 2022; Lee TC et al, 2022].

Признание большой практической ценности научных результатов, полученных в исследовании TOGETHER, и высочайшего методологического качества этой работы – очевидно из того факта, что Сообщество клинических исследований (SCS) признало исследование TOGETHER – лучшим научным исследованием 2021 года, а авторитетнейший журнал Nature включил исследование TOGETHER в ежегодный составляемый им ТОП-10 исследований, которые определили направления развития медицины и науки в 2022-м году.

На основании этих данных, Американский Институт клинического и экономического анализа (ICER) – независимая некоммерческая исследовательская организация в США, которая оценивает доказательную базу для применения тех или иных медицинских вмешательств, а затем выдаёт рекомендации для частных американских компаний медицинского страхования по включению или исключению тех или иных препаратов или медицинских услуг в «страховую корзину» для оплаты – в июне 2022 года выпустил рекомендации включить флувоксамин и паксловид в «страховую корзину» для оплаты лечения COVID-19 страховыми компаниями США [ICER Assessment, 2022; FDA News, 2022].

Одновременно ICER дал рекомендацию отклонить включение в «страховую корзину» лечения COVID-19 препарата молнуправир, ввиду недостаточной, по мнению ICER, убедительности доказательной базы по его эффективности и безопасности в лечении COVID-19 (в отличие от флувоксамина и паксловида) [ICER Assessment, 2022; FDA News, 2022].

Литературных данных, специфически посвящённых изучению эффективности и безопасности применения флувоксамина при постковидном синдроме и, в частности, при лечении постковидных депрессий и постковидной тревоги – в отличие от данных по применению флувоксамина при лечении COVID-19 для профилактики его тяжёлого течения – пока не существует.

Однако это не является большой проблемой. Во-первых, таких данных пока не существует и по многим другим препаратам, упомянутым в эмпирическом протоколе лечения постковидного синдрома, предложенном FLCCC. На фоне отсутствия таких данных врачу предлагается рассуждать по аналогии. А именно – если то или иное иммуномодулирующее или противовоспалительное лекарство



оказалось эффективным и безопасным в острой фазе COVID-19, и если длительно персистирующее воспаление и иммунологические нарушения – играют существенную роль в этиопатогенезе постковидного синдрома – то логично предположить, что эти же лекарства могут оказаться эффективными и в лечении постковидного синдрома [FLCCC Protocol, 2022].

Во-вторых же, флувоксамин достоверно эффективен при широком спектре депрессивных, тревожных и диссомнических расстройств, включая депрессивные, тревожные и диссомнические расстройства на фоне разнообразных соматических патологий, известных задолго до пандемии COVID-19 (например, постинсультные, постинфарктные, посттравматические, постинфекционные депрессивные, тревожные и диссомнические расстройства) [Stahl SM, 2013; Ruiz P, 2017].

### **Представление клинического случая эффективности флувоксамина при постковидном синдроме**

*Клинический случай. Постковидный синдром с депрессией средней тяжести, тревогой, диссомническими нарушениями и САТК.*

Мужчина Г. С., 1998 года рождения (24 года на момент обращения за консультацией к одному из авторов настоящей статьи). Холост, живёт один. Начитан, хорошо образован, имеет философский склад мышления, знает три европейских языка (помимо английского – также немецкий и итальянский). По образованию – программист. До болезни – сотрудник крупной международной IT компании. Психическими расстройствами ранее не страдал, к врачам по этому поводу не обращался. Наличие психических расстройств у родственников отрицает.

В феврале 2022 года данный пациент перенёс амбулаторно COVID-19 в лёгкой форме. На протяжении всего периода болезни (около месяца с момента положительного теста на COVID-19 до момента, когда тест стал стойко отрицательным) пациент оставался на режиме домашней изоляции.

Несмотря на сравнительно лёгкое течение самой болезни, после выздоровления от неё данный пациент стал предъявлять жалобы на сильную утомляемость, разбитость, физическую слабость, неспособность сосредоточиться на работе, вялость, апатию, выраженную тревогу, катастрофические мысли о будущем, тоску, подавленность, ночные кошмары апокалиптического содержания («снится Третья Мировая война»), пробуждения около 4-5 часов утра с сильной тревогой, тахикардией, чувством оцепенения и грядущей неминуемой катастрофы. Пациент был вынужден уволиться с работы.

Помимо этого, пациент также стал испытывать периодические, внешне ничем не спровоцированные (не связанные с воздействием какого-либо очевидного аллергена) приступы нестерпимого кожного зуда, сопровождавшиеся тошнотой и слабостью. Первым лечащим врачом данного пациента это состояние было расценено как «психогенный кожный зуд».

После первого обращения к психиатру в марте 2022 года данный пациент получил назначение пароксетина (10 мг утром, затем 20 мг утром) и гидроксизина (25 мг на ночь). Однако первый же приём пароксетина в дозе 10 мг вызвал у этого пациента приступ рвоты. После этого пациент отказался от продолжения лечения, и вплоть до начала мая 2022 года к врачам не обращался, попыток лечения не предпринимал.

В начале мая 2022 года данный пациент, продолжая испытывать всё тот же набор симптомов, обратился за кон-

сультацией к одному из соавторов данной статьи. На момент обращения показатель шкалы депрессии Бека у него составлял 24 балла (умеренная депрессия или депрессия средней тяжести), показатель шкалы тревоги Шихана – 68 баллов (значительно выраженная тревожность).

В общем анализе крови (ОАК) пациента внимание автора привлекла эозинофилия (16%). При этом никаких очевидных причин для эозинофильного сдвига в лейкоцитарной формуле у пациента не было: анализ на яйца глистов, предпринятый после обнаружения эозинофилии в крови, оказался отрицательным, уровни антител к распространённым паразитам в крови – близкими к нулевым. Зато в стандартном биохимическом (БХ) анализе крови был обнаружен повышенный уровень СРБ (20 мг/л), при этом очевидных воспалительных или ревматических заболеваний у пациента также обнаружено не было.

После консультации с иммунологом-аллергологом было выдвинуто предположение о том, что как эозинофилия в периферической крови, так и приступы нестерпимого кожного зуда с тошнотой, слабостью и гипотензией – могут объясняться развитием САТК, который, как известно, может манифестировать в рамках постковидного синдрома после перенесённого COVID-19. Повышенный же СРБ в рамках нашей гипотезы объясняется перенесённым сравнительно недавно COVID-19 и наличием депрессии с тревогой.

С учётом данных о той большой патогенетической роли, которую играют воспаление и иммунологические нарушения в патогенезе именно постковидных депрессий и постковидной тревоги, а также с учётом специфики клинической картины депрессии у данного пациента (в которой присутствовали выраженная тревожность и диссомнические нарушения) и наличия у флувоксамина противовоспалительного и иммуномодулирующего действия (связанного с его сигма-1 рецепторной активностью) и выраженных анксиолитических свойств и способности нормализовать сон и циркадные ритмы – мы сочли, что именно флувоксамин будет наилучшим выбором АД для данного пациента.

Начальная доза флувоксамина составила 50 мг на ночь. В последующем с интервалами 4 дня доза была доведена до 200 мг/сут (100 мг 2 раза в сутки), с хорошей переносимостью.

С учётом наличия у пациента также постковидного САТК, после консультации с иммунологом-аллергологом, данному пациенту был назначен короткий курс преднизолона (15 мг утром в один приём на протяжении 14 сут, 10 мг утром последующие 4 дня, 5 мг утром ещё 4 дня, 0), и 250 мг хлорохин на ночь, после ужина. Позднее хлорохин был заменен на кетотифен 1 мг на ночь.

Данная терапия привела к становлению у пациента полной клинической ремиссии к сроку 4 недели терапии, причём как по линии депрессии, тревоги и диссомнических нарушений, так и по линии САТК.

Пациент восстановил трудоспособность. Имея хорошую репутацию на прежнем месте работы, он легко вернулся на прежнюю должность, где и работает сейчас.

### **Заключение**

Как видно из приведённых нами в этой статье данных литературы, флувоксамин, благодаря уникальному сочетанию своих фармакологических свойств, которое включает, наряду с «основным» для всякого АД действием – антидепрессивным и противотревожным – также мощные противовоспалительные, иммуномодулирующие, нейро-, хондро- и кардиопротективные свойства, анальгетиче-

скую активность – может оказаться перспективным и предпочтительным средством лечения постковидного синдрома, причём не только его нейروпсихиатрических проявлений, таких, как депрессия, тревожность или диссомнические нарушения, но и общесоматических проявлений.

Эти особенности флувоксамина, выгодно отличающие его от других АД именно в контексте лечения постковидного синдрома, и делающие его препаратом выбора при данной патологии – связаны с тем, что флувоксамин является самым мощным среди всех клинически применяемых АД агонистом сигма-1 рецепторов.

Клинический случай, представленный в данной статье, на наш взгляд, ярко и убедительно иллюстрирует этот тезис.

#### Список литературы

- Беккер РА, Быков ЮВ. Об эффективности и безопасности применения тразодона в лечении нейروпсихиатрических последствий постковидного синдрома (Обзор литературы и представление двух клинических случаев) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2021. Т. 23. № 6. С. 28–43.
- Беккер РА, Быков ЮВ. Тревожные и диссомнические депрессии: клиника, диагностика, терапия и эффективность препарата Рокон<sup>а</sup> (флувоксамин) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2019. Т. 21. № 3. С. 17–23.
- Беккер РА, Быков ЮВ. Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). // Психиатрия и психофармакотерапия. 2019. Т. 21. № 1. С. 11–26.
- Морозов ПВ, Беккер РА, Быков ЮВ. О возможной роли некоторых психотропных препаратов в терапии COVID-19 (Краткий обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 104–112.
- Петрова НН, Морозов ПВ, Маркин АВ, Беккер РА, Быков ЮВ. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2 // Психиатрия и психофармакотерапия. 2020. Т. 22. № 6. С. 8–24.
- Albayrak Y, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2017;964:153–161.
- Alek Korab, 2021. Doctor Says These Existing Drugs Can Help Long COVID. Available at: <https://www.msn.com/en-us/health/medical/doctor-says-these-existing-drugs-can-help-long-covid/ar-AAAMA2ir>. Доступ проверен 10.07.2022.
- Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC et al. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7:ofaa509.
- Asif M, Saleem M, Saadullah M et al. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology.* 2020;28(5):1153–1161.
- Bektas A, Schurman SH, Franceschi C, Ferrucci L. A public health perspective of aging: Do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? *Immun. Ageing.* 2020;17:23.
- Bendau A, Petzold MB, Wyka S et al. [Anxiety in times of COVID-19 and other health crises]. [Article in German]. *Nervenarzt.* 2021;92(5):417–425.
- Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J. Affect. Disord.* 2016;202:1–9.
- Bhuiyan S, Tagashira H, Fukunaga K. Crucial interactions between selective serotonin uptake inhibitors and sigma-1 receptor in heart failure. *J Pharmacol Sci.* 2013;121(3):177–184. doi: 10.1254/jphs.12r13cp.
- Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav. Immun.* 2011;25:221–229.
- Bogár F, Fülöp L, Penke B. Novel Therapeutic Target for Prevention of Neurodegenerative Diseases: Modulation of Neuroinflammation with Sig-1R Ligands. *Biomolecules.* 2022;12(3):363. doi: 10.3390/biom12030363.
- Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(6):682–683. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
- Brimson JM, Brimson S, Chomchoei C, Tencomnao T. Using sigma-ligands as part of a multi-receptor approach to target diseases of the brain. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(10):1009–1028.
- Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. [Article in English, Spanish]. *Rev Neurol.* 2021;72(11):384–396.
- CDC guideline on long COVID. Updated 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>. Доступ проверен 10.07.2022.
- Chen Y, Brandizzi F. IRE1: ER stress sensor and cell fate executor. *Trends Cell Biol.* 2013;23(11):547–555. doi: 10.1016/j.tcb.2013.06.005.
- Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR et al. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):344–366.
- Costa LA, Santos BM, Branco LS. Can selective serotonin reuptake inhibitors have a neuroprotective effect during COVID-19? *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 889:173629.
- Czarny P, Wigner P, Galecki P, Sliwinski T. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;80:309–321.
- Dalwadi DA, Kim S, Schetz J et al. Brain-derived neurotrophic factor for high-throughput evaluation of selective Sigma-1 receptor ligands. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2022;113:107129. doi: 10.1016/j.vascn.2021.107129.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfäger W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2010;67:446–457.
- Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH et al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019686.
- Facente SN, Reiersen AM, Lenze EJ. Fluvoxamine for the Early Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Review of Current Evidence. *Drugs.* 2021;81(18): 2081–2089.
- FDA News, 2022. Available at: <https://www.fdanews.com/articles/207841-icer-says-no-to-molnupiravir-yes-to-paxlovid-and-fluvoxamine-for-outpatient-covid-treatment> Доступ проверен 10.07.2022.
- FLCCC Protocol I-RECOVER for Long COVID treatment. Available at: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-long-covid-treatment/> Доступ проверен 08.06.2022.
- Friesland M, Mingorance L, Chung J et al. Sigma-1 receptor regulates early steps of viral RNA replication at the onset of hepatitis C virus infection. *J. Virol.* 2013;87:6377.
- Furuse T, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in intensive care units: report of five cases. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:18. doi: 10.1186/1744-859X-9-18.
- Gennaro MM, Mariagrazia P, De Lorenzo R et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* 2021;94:138–147.
- Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H et al. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci. Rep.* 2017;7:4923.
- Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science.* 2020 doi: 10.1126/science.abe9403.
- Gordon DE, Jiang GM, Bouhaddou M et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020;583:459–468.
- Gris G, Cobos EJ, Zamanillo D, Portillo-Salido E. Sigma-1 receptor and inflammatory pain. *Inflamm Res.* 2015;64(6):377–381. doi: 10.1007/s00011-015-0819-8.
- Guo CM, Harari O, Chernecki C et al. Fluvoxamine for the Early Treatment of COVID-19: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(5):1315–1320. doi: 10.4269/ajtmh.21-1310.
- Hallifax D, Houston JB. Saturable uptake of lipophilic amine drugs into isolated hepatocytes: mechanisms and consequences for quantitative clearance prediction. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(8):1325–1332.
- Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):6–9.
- Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(2):249–258. doi: 10.1007/s00406-020-01231-x.
- Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog Neurobiol.* 2013;100:15–29. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.001.
- Hayashi T, Su TP. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(1):45–58.
- Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell.* 2007;131:596–610.
- Hong WC, Yano H, Hiranita T et al. The sigma-1 receptor modulates dopamine transporter conformation and cocaine binding and may thereby potentiate cocaine self-administration in rats. *J Biol Chem.* 2017;292(27):11250–11261. doi: 10.1074/jbc.M116.774075.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
- ICER Assessment, 2022. Available at: <https://icer.org/assessment/covid-19-2022/> Доступ проверен 10.07.2022.
- Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol.* 2014;727:167–173.
- Jerčić L, Sandra Kostić S, Uljević MV et al. Sigma-1 Receptor Expression in DRG Neurons During a Carrageenan-Induced Inflammation. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(9):1620–1627. doi: 10.1002/ar.24061.
- Jia J, Cheng J, Wang C, Zhen X. Sigma-1 Receptor-Modulated Neuroinflammation in Neurological Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:314. doi: 10.3389/fncel.2018.00314.
- Kim SW, Park IH, Kim M et al. Risk and protective factors of depression in the general population during the COVID-19 epidemic in Korea. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):445.
- Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e238419.
- Kourrich S, Tsung-Ping Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci.* 2012;35(12):762–771. doi: 10.1016/j.tins.2012.09.007.
- Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval E et al. Fluvoxamine for Outpatient Management of COVID-19 to Prevent Hospitalization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e226269. doi: 10.1001/jamaneuropen.2022.6269.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:2292–2300.



55. Lisak RP, Nedelkoska L, Benjamins JA. Sigma-1 receptor agonists as potential protective therapies in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2020;342:577188. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577188.
56. Mahdi M, Hermán L, Réthelyi JM, Bálint BL. Potential Role of the Antidepressants Fluoxetine and Fluvoxamine in the Treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3812.
57. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034.
58. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16:22–34.
59. Miller AH. Depression and immunity: A role for T cells? *Brain Behav. Immun.* 2010;24:1–8.
60. NICE guideline NG188. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188> Доступ проверен 10.07.2022.
61. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.* 2021;420:117271.
62. Our World In Data: Coronavirus Explorer. Available at: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> Доступ проверен 08.06.2022.
63. Pashazadeh Kan F, Raoofi S et al. A systematic review of the prevalence of anxiety among the general population during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord.* 2021;293:391–8.
64. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol.* 2022;12:746021. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021.
65. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DM et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: The TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob. Health.* 2022;10:e42–e51.
66. Riesner HJ, Zeitler C, Schreiber H, Wild A. Additional treatment in chronic pain syndrome due to hip and knee arthritis with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine (Fevarin). *Z Orthop Unfall.* 2008;146(6):742-746. doi: 10.1055/s-2008-1039038.
67. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Transl Med.* 2019. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266.
68. Ruiz P. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Cambridge Press, 2017.
69. Ruiz-Cantero MC, González-Cano R, Tejada MA et al. Sigma-1 receptor: A drug target for the modulation of neuroimmune and neuroglial interactions during chronic pain. *Pharmacol Res.* 2021;163:105339. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105339.
70. Ruscher K, Wieloch T. The involvement of the sigma-1 receptor in neurodegeneration and neurorestoration. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):30-35. doi: 10.1016/j.jphs.2014.11.011.
71. Sałaciak K, Pytka K. Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:1114-1136. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.037.
72. Sanchez EL, Lagunoff M. Viral activation of cellular metabolism. *Virology.* 2015;479-480:609-618. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.038.
73. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect. Dis.* 2021;8:ofab050.
74. Sfera A, Osorio C, Rahman L et al. PTSD as an Endothelial Disease: Insights From COVID-19. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:770387. doi: 10.3389/fncel.2021.770387.
75. Shi M, Mi L, Li F et al. Fluvoxamine Confers Neuroprotection via Inhibiting Infiltration of Peripherical Leukocytes and M1 Polarization of Microglia/Macrophages in a Mouse Model of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2022. doi: 10.1089/neu.2021.0355.
76. Skuza G. Pharmacology of sigma ( $\sigma$ ) receptor ligands from a behavioral perspective. *Curr Pharm Des.* 2012;18(7):863-874. doi: 10.2174/138161212799436458.
77. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* Cambridge university Press, 2013. 626 p. ISBN 978-1107686465.
78. Su TP, Hayashi T, Maurice T et al. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organellar signaling modulator. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 Dec;31(12):557-566. doi: 10.1016/j.tips.2010.08.007.
79. Su TP, Su TC, Nakamura Y, Tsai SY. The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems. *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(4):262-278. doi: 10.1016/j.tips.2016.01.003.
80. Tagashira H, Fukunaga K. Cardioprotective effect of fluvoxamine, sigma-1 receptor high affinity agonist. *Yakugaku Zasshi.* 2012;132(2):167-72. doi: 10.1248/yakushi.132.167.
81. Tang SW, Leonard BE, Helmele DM. Long COVID, neuropsychiatric disorders, psychotropics, present and future. *Acta Neuropsychiatr.* 2022;34(3):109-126. doi: 10.1017/neu.2022.6.
82. Torres I, Artaza O, Profeta B et al. COVID-19 vaccination: returning to WHO's health for all. *Lancet Glob. Health.* 2020;8(11):e1355–e1356.
83. Vasallo C, Gastaminza P. Cellular stress responses in hepatitis C virus infection: Mastering a two-edged sword. *Virus Res.* 2015;209:100–117.
84. Vela JM. Repurposing Sigma-1 Receptor Ligands for COVID-19 Therapy? *Front Pharmacol.* 2020;11:582310. doi: 10.3389/fphar.2020.582310.
85. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
86. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793.

# Рокона®

ФЛУВОКСАМИН 50 и 100 мг

Мощный ингибитор обратного захвата серотонина с высоким сродством к сигма-1 рецепторам<sup>1</sup>

НЕ БОЙСЯ, Я С ТОБОЙ



● для терапии депрессий различного типа (в т. ч. тревожных) и обсессивно-компульсивных расстройств<sup>1, 2</sup>

● повышает уровень собственного мелатонина<sup>2</sup>

● производится только из европейской субстанции<sup>3</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению.

2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract.* 2006;60(4):482-91.

3. Сведения из Государственного реестра лекарственных средств (сайт [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)). Фармацевтическая субстанция флувоксамин производства Синтон с.р.о., Чехия



# Применение карипразина в лечении БАР 1 типа

Т.А. Додде-Ходе

Заведующий отделением №10 ГБУЗ СКПБ№1, Краснодар

## Резюме

Представлен клинический случай БАР 1 тип, текущий депрессивный эпизод, в лечении которого использовалась комбинация нейролептиков оланзапин+карипразин в стационарных условиях, с постепенным переходом на лечение карипразином в амбулаторном режиме.

**Ключевые слова:** БАР 1 тип, карипразин, клинический случай.

**Для цитирования:** Т.А. Додде-Ходе. Применение карипразина в лечении БАР 1 типа. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 48 –52.

## The use of cariprazine in the treatment of type 1 bipolar disorder

T.A. Dode-Khode

Head of Department No. 10, GBUZ SKPB No. 1. Krasnodar

## Abstract

A clinical case of BPD type 1, a current depressive episode, was presented, in the treatment of which a combination of neuroleptics olanzapine + cariprazine was used in an inpatient setting, with a gradual transition to cariprazine treatment on an outpatient basis.

**Key words:** BPD type 1, cariprazine, clinical case.

**For citation:** T.A. Dode-Khode. The use of cariprazine in the treatment of type 1 bipolar disorder. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 48 –52.

Больная Д.Н.С., 32 года. Госпитализирована переводом из другого ЛПУ, добровольно.

Причины текущей госпитализации: суицидальная попытка на фоне изменившегося психического состояния.

## Семейный анамнез

Воспитывалась в полной семье единственным ребенком. Со слов пациентки и её матери, наследственность психопатологически не отягощена. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. Отец бизнесмен, занимается продажами мебели. По характеру строгий, «прагматичный». Со слов пациентки, отец злоупотреблял алкогольными напитками, в связи чем дома постоянно происходили конфликты между родителями. Мать домохозяйка, иногда занимается созданием украшений бижутерии, которые продает через социальные сети. По характеру эмоциональная, вспыльчивая, требовательная, но «отходчивая». В отношениях с мужем «ведомая, мягкая, чаще всего старается «сглаживать конфликты», однако иногда «издевательств со стороны отца не терпит». Со слов пациентки, отец часто провоцировал конфликт дома, особенно находясь в состоянии алкогольного опьянения, однако рукоприкладством не занимался. Испытывала постоянное давление на себя со стороны отца, который говорил: «Ты должна учиться хорошо, чтобы получить престижную профессию и выйти замуж за достойного человека».

## Преморбид, анамнез заболевания, анамнез употребления психоактивных веществ (ПАВ). Прошлые курсы терапии. Личный и социальный анамнез

С возраста 13 лет, «в протест ссорам родителей», уходила из дома, ночевала у подруг. Со временем стала отмечать у себя постоянные перепады настроения, беспричинно возникающие в течение дня. На этом фоне теряла дружеские связи. Постепенно круг общения поменялся, стала общаться с людьми, которые «понимают меня, могут помочь разобраться в проблемах». Мать не могла помочь, поддерживать с ситуации эмоционального кризиса, «она в своих проблемах не могла разобраться, и я её не тревожила». В связи с этим пациентка закрылась в себе, перестала делиться с ней переживаниями: «Мама сама нуждалась в

помощи, я всё время смотрела, как они с папой ссорятся, жалела маму». В 15 лет попробовала алкогольные напитки в виде коктейлей с энергетиками, «сначала не понравилось, вызывало лишь тошноту и сонливость, а потом это помогало расслабиться». Постепенно стала употреблять пиво, сидр, иногда крепкие напитки в комбинации с газировкой. Со слов, «дома появлялась трезвой, мама не замечала». Отмечала у себя лишний вес, предпринимала попытки похудения с помощью диет, физических нагрузок, однако не достигала желаемого результата. По совету подруги пробовала лекарства для похудения, названия не помнит. Затем перестала предпринимать попытки похудеть, «приняла себя такую, какая я есть». В возрасте 16 лет стала встречаться с молодым человеком, которому было 18 лет. Парень занимался музыкой, выступал в рок-группе, со слов, вредных привычек не имел. «Мы с ним часто гуляли, смотрели кино, могли выпить немного пива, он меня отлично понимал». Через 3 месяца отношений разошлись, так как «Он полюбил другую». Трудно переносила расставание, злоупотребляла алкоголем. В это же время стала наносить татуировки на тело, разного содержания, в основном на верхние и нижние конечности. Первую тату нанесла на предплечье, с изображением черепа и сердца, что символизировало «либо любовь либо смерть». В 17 лет стала носить пирсинг, сначала проколола нос, затем пупок, затем поставила в ухо тоннель. В этом же возрасте попробовала каннабиноиды в виде гашиша в компании, со слов, посоветовали друзья, чтобы отвлечься. Утверждает, что «не понравился эффект», а затем и вовсе подумала, «не хочу быть наркоманкой». К психиатру, психологу, наркологу за помощью не обращалась. «Мои проблемы помогали решать друзья». В школе часто подвергалась нападкам со стороны одноклассников из-за внешнего вида, характера, «всё время сидела одна, с ними не о чем было разговаривать». Близко общалась с учительницей математики, с которой могла обсудить «музыку, внешний вид, отношение с мальчиками». Училась на «хорошо» и «отлично». Лучше всего давались точные науки, однако предпочтение отдавала изучению литературы. Много читала, в основном увлекалась классической литературой, такими писателями, как Э.М.Ремарк, Ф.М.Достоевский». Пыталась писать свои собственные произведения, не могла «определить

свой жанр». Окончила 11 классов школы, затем поступила в ВУЗ на экономический факультет. В университете обучение нравилось первое время, нашла «единомышленников, с которыми могла поговорить на высокие темы». Во время обучения на последнем курсе отмечала у себя беспричинное снижение «активности». Хотелось просто лежать дома, чтобы никто не трогал. В это время ограничивала себя в общении с друзьями, время проводила в одиночестве, редко выходила на улицу, в основном чтобы купить еду и одежду. Сама отмечает, что это был просто такой «упаднический» период, нужно было разобраться в себе. Со слов, в университете всегда могла решить вопросы с учебой и пропусками, зачеты получалось сдавать вовремя, проблем не возникало. После обучения не пыталась трудоустроиться по профессии, сомневалась в своих силах, боялась ошибок. Со слов, «отец постоянно твердил, что надо начинать работать и становиться самостоятельной». Стала работать комплектовщиком на складе обуви, не тяготилась тем, что работает не по специальности и считала, что «можно пока работать на такой работе, потом что-нибудь придумаю». Серьезных отношений с молодыми людьми больше не заводила, «встречались разные, мы могли получить друг от друга удовольствие, сходились во мнении о том, что серьезные отношения - это лишнее».

Впервые психическое состояние изменилось в подростковом возрасте около 13-14 лет, когда отмечались «перепады настроения», возникающие на фоне ссоры родителей. Затем стали возникать затяжные периоды сниженного настроения, апатии. В это же время стала употреблять алкоголь. За помощью к психиатру, наркологу не обращалась. Во время обучения в университете появились жалобы на тревогу, беспричинную панику, сопровождающуюся ощущением учащенного сердцебиения, потливостью, головокружением. Обратилась к психиатру в частном порядке, который расценил развивающиеся приступообразные состояния как панические атаки, назначил тофизолам в дозировке 50мг 2р/с утром и днем. На фоне лечения в течение месяца отмечала у себя «некоторое уменьшение частоты и интенсивности развивавшихся приступов», затем прекратила прием лекарств исходя из собственных соображений по поводу лечения панических атак. «Это всё несерьезно, можно и без лекарств справиться». После прекращения приема лекарств возобновления тревожных состояний у себя не отмечала. После окончания университета поехала отдыхать к подруге, которая жила в другом городе в частном доме. Подруга увлекалась эзотерикой, психологией, философией, «с ней интересно было разговаривать». Со слов пациентки, состояние изменилось внезапно после того, как «хорошо провела вечер с творческими людьми». Стала спать по 3-4 часа в сутки, при этом не испытывала потребности во сне. Стала заниматься творчеством, писала книгу, одновременно создавала иллюстрации, так как «это состояние подходило для того чтобы заниматься рисованием». Решила, что «должна поменять внешность, перекрасила волосы, потратила почти все сбережения, чтобы поменять гардероб». Сначала подруга поддерживала меня, а потом стала говорить, что я «транжира, я не заработаю потом деньги на жизнь, траты такие не нужны». Пациентке казалось, что подруга «просто завидует, что мне открылся мир». Стала посещать ночные клубы, заводить множество знакомств и отношений с молодыми людьми, вступала в беспорядочные половые связи. «Мне казалось, что я наконец-то живу, жизнь заиграла красками». Через некоторое время стало казаться, что «находится в какой-то игре, что кто-то разыграл такой сценарий, что находится на пляже, периодически думала,

что является не человеком, а новым видом существование». Постепенно совсем перестала спать, стала агрессивной вести себя по отношению к подруге. Последняя, в свою очередь, убедила пациентку обратиться к психиатру в частном порядке, чтобы «вылечить бессонницу». Специалистом был назначен хлорпротиксен в дозировке 50мг н/н. Принимала лекарства в течение 3 дней, однако сон не улучшился, стала еще более агрессивной, перестала принимать лекарства. Подруга позвонила матери, которая на следующий день приехала к ней домой. Совместными усилиями они смогли убедить пациентку и доставить её в диспансерное отделение психиатрической больницы, откуда была госпитализирована в стационар. Лечилась в течение 30 дней с диагнозом: «Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении. Аффективно-бредовый синдром». Первые 3 дня получала галоперидол в инъекционной форме по 1мл в/м 2р/с. Принимала кветиапин 25мг утром, вечером, 50мг н/н. На фоне лечения стала спокойнее, несколько улучшился ночной сон, перестала высказывать идеи о том, что «находится в игре», однако фон настроения оставался приподнятым, периодически отмечались дисфорические реакции. Дозировка кветиапина увеличена: 25мг утром, вечером, 100мг н/н. К терапии добавлен седалит в дозировке 300мг 3р/с. Через 7 дней после лечения возникли ощущения «скованности в теле, невозможность разжать челюсть». С целью коррекции экстрапирамидных нарушений к терапии добавлен тригексифенидил 2мг 2р/с. К 10 дню лечения заметно улучшился сон, побочные эффекты прошли, мышление упорядочилось, бредовые идеи редуцировались, появилась частичная критика в адрес состояния: «я так себя еще не вела, это стресс, переутомление, наверно надо поменять условия жизни, чтобы такого состояния больше не было». К 15 дню терапии стала «залеживаться в кровати, погрузилась в размышления о том, что делала накануне поступления». Критика становилась полнее, стала задумываться о том, что раньше тоже были перепады настроения, «возможно это было началом заболевания». Стала отмечать у себя некоторое ухудшение настроения, слабость, сонливость. Состояние был расценено как появление субдепрессивной симптоматики, к терапии добавлен пипофезин 25мг 3р/с. К 30 дню госпитализации было достигнуто эутимное состояние, редуцировалась психотическая симптоматика, инсомния. Принимала поддерживающую терапию: галоперидол 5мг 2р/с, седалит 300мг 3р/с, кветиапин 150мг/с, тригексифенидил 4мг/с, пипофезин 75мг/с. Через месяц самостоятельно отменила галоперидол, посчитав что «он больше не нужен, я не болею шизофренией». В течение месяца состояние оставалось стабильным, затем прекратила прием тригексифенидила по рекомендации врача-психиатра, к которому обратилась в частном порядке. Работала на складе обуви, затем уволилась, потому что «захотела заниматься маникюром, а в обувном магазине платили гораздо меньше». Состояние оставалось «нормальным». Перестала принимать назначенную терапию, далее до текущей госпитализации к психиатру не обращалась

#### **Обстоятельства, предшествующие госпитализации, текущие жалобы на здоровье**

За последние 2 месяца ухудшился сон, возникли трудности в засыпании, сон был поверхностным, чутким. Появлялись мысли: «Что я натворила, многие видели меня в том состоянии, теперь все думают, что я сумасшедшая». Стала залеживаться в кровати, ничем не занималась, перестала за собой ухаживать, «а зачем это, кому я нужна». Ела

1-2 раза в день, понемногу, в основном хлеб и кашу. Со слов, да «я просто не была голодной». Стала считать деньги, которые потратила накануне госпитализации. Поняла, что «не скоро столько заработаю». Стала негативно высказываться в адрес своей внешности. Злоупотребляла алкогольными напитками, в основном крепкими, чаще пила коньяк. Когда мать обнаружила алкогольные эксцессы, возник конфликт, после чего перестала пить алкогольные напитки. Затем, в течение нескольких дней состояние несколько улучшилось, отмечала, что вечером «меня немного попускало». Со слов матери, «приняла душ, нарядилась», а затем снова легла в постель и стала смотреть в потолок. Мать вызывала «психолога на дом». Однако результата эта консультация не принесла. Пациентку стали посещать мысли о том, что «так жить больше невозможно, всем будет без меня легче». Ухудшение состояния связывает с прекращением приема терапии, так как оно возникло через 2 месяца после прекращения приема поддерживающего лечения. Со слов пациентки, стала ругаться с матерью из-за своего поведения, решила «закончить свою жизнь», приняла 80 таблеток кветиапина по 25мг, которые остались дома. Лечилась в реанимационном отделении больницы скорой помощи с диагнозом: "Острое медикаментозное отравление тяжелой степени". Осмотрена психиатром указанной больницы, рекомендовано стационарное лечение в условиях психиатрической больницы.

Переведена в ГБУЗ «СКПБ№1» с жалобами на сниженное настроение, ухудшение качества сна, апатию, появление мыслей о нежелании жить, которые привели к суицидальной попытке.

### Текущее состояние больного

Соматический статус: Общее состояние удовлетворительное. Положение тела: активное. Телосложение: нормостеническое. Температура тела: 36,6 гр. С. Кожные покровы: чистые, обычного цвета. Периферические л/у не увеличены. Зев не гиперемирован, чистый, миндалины не увеличены. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 110/70 мм.рт.ст. ЧСС 76 ударов в мин. Дыхание: одышка отсутствует, ЧДД 16 в мин., везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, по краю реберной дуги. Перистальтика кишечника сохранена. Физиологические отправления б/о. Периферических отеков нет.

### Неврологический статус

Зрачки S=D.

Реакция зрачков на свет живая.

Движение глазных яблок не ограничены. Корнеальные рефлексы сохранены, S=D. Глазные щели S=D. Носогубные складки симметричны. Слух сохранен. нистагм при крайних отведениях глазных яблок отсутствует. Глотание не нарушено. артикуляция речи, фонация сохранены. Глоточный рефлекс сохранен. Uvulae по средней линии. Мягкое нёбо подвижно. Язык по средней линии. Мышечный тонус верхних и нижних конечностей не изменен. Сила мышц достаточная. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, S=D. Брюшные рефлексы живые, симметричны. Патологические рефлексы отсутствуют. Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет без интенции. В позе Ромберга легкая шаткость без четкой латерализации. Признаки вегетативной лабильности. Менингеальных знаков нет.

Психический статус: Вошла в кабинет самостоятельно, села на предложенный стул. Волосы всклокочены, лицо отечное. Контакт доступен в полном объеме. Сознание

не нарушено. Ориентирована в месте, времени, и в собственной личности верно. На вопросы отвечает охотно, в плане заданного, периодически соскальзывая на аффективно-значимые темы. Фон настроения заметно снижен, отмечается выраженный апатический компонент в аффективных переживаниях. Высказывает идеи самообвинения, считает себя виноватой в тратах денег, которые выделили родители на жизнь, считает себя виноватой в их ссорах, в «несчастье матери». Называет себя греховной. При этом в течение беседы сообщает, что «сильно в Бога не верю, в церковь не хожу». Высказывается негативно в адрес своего внешнего вида, недовольна кожей, волосами, весом, цветом глаз. Высказывания с выраженной аффективной окраской, не поддаются вербальному разубеждению, в течение беседы негативно реагирует при попытке подвергнуть их критике. Наличие обманов восприятия отрицает. Мышление замедленное, торпидное, со своеобразием суждений и умозаключений, аффективно-окрашенное. Эмоционально лабильна, периодически плачет, в основном мимика отражает печаль, тоску. Волевые и критические процессы заметно снижены. На момент осмотра не отрицает суицидальные мысли. Признает, что были мысли «уйти из жизни», которые привели к тому, что выпила большое количество таблеток накануне поступления. Убеждена, что «это был единственный выход на тот момент», однако на момент осмотра сожалеет о содеянном, «как бы мама потом смогла жить дальше». Сон с трудностями в засыпании, частыми пробуждениями среди ночи, поверхностный. Аппетит заметно снижен.

**Диагноз:** Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами у личности пограничного типа.

### Дифференциальный диагноз

*Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип.* За данный диагноз выступают признаки сочетанности аффективной симптоматики и психотических нарушений.

Однако, исходя из анамнестических сведений, психотическая симптоматика представлялась лишь на высоте аффективных переживаний и являлась полностью конгруэнтной к ним. В структуре психоза не было характерных для шизофрении и шизофреноподобных расстройств галлюцинаторных и бредовых переживаний.

В отсутствии депрессивных и маниакальных фаз не отмечалось бредообразования и других симптомов психотического уровня. Не смотря на непродолжительный период заболевания, всё же не отмечалось признаков прогрессивности, появление эмоциональной уплощенности и других негативных симптомов.

*Пограничное расстройство личности.* За данный диагноз выступают анамнестические сведения, в том числе трудности в сохранении межличностных отношений, злоупотребление ПАВ, нарушение пищевого поведения, выраженная аффективная нестабильность, суицидальные мысли и переживания. Указанные симптомы нельзя не учитывать, оценивая текущее состояние и выставляя окончательный диагноз.

*BAР I тип, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами.*

За данный диагноз выступает особенности текущего психического состояния: клинические признаки тяжелой депрессии, подкрепленные результатами тестирования по шкале Гамильтона HADS. Суицидальная попытка на высоте аффективных переживаний. Бредовые идеи собственной вины, конгруэнтные депрессивным проявлениям. Эпизод заболевания, по поводу которого пациентка получала



лечение в другом медицинском учреждении расценивается как маниакальный эпизод с психотической симптоматикой, что также выступает в подтверждении указанного диагноза. Поскольку, исходя из анамнестических сведений, имеются признаки пограничного расстройства личности, а на текущий момент времени выраженный клинический уровень имеют аффективные нарушения, принято решение о вынесении БАР как основного диагноза, который возник у личности пограничного типа.

**Заключение психолога:** Контакт доступен, беседу поддерживает формально, на вопросы отвечает в плане заданного. Мотив исследования сформирован частично, свои переживания полностью не раскрывает. Инструкции понимает, с предложенными заданиями справляется. Работоспособность невысокая. Мышление в замедленном темпе, с нарушением мотивационного компонента в виде соскальзываний по типу актуализации личностно-значимых признаков и снижения критичности, операциональная сторона мышления не нарушена (достаточный уровень обобщений, отвлечений), инертность мыслительных процессов. Истощаемость психических функций в умеренной степени выраженности. Продуктивность умственной работоспособности неравномерно снижена. Внимание неустойчивое, неравномерный психомоторный темп. Легкое снижение механической памяти, при сохранности оперативной памяти и ассоциативного запоминания. Интеллектуально сохранена. Фон настроения снижен, отмечается клинически выраженный уровень депрессии, повышение уровня тревоги, напряженность, фиксированность на своих переживаниях, заметное снижение уровня жизненной активности, склонность к аффективным реакциям с импульсивностью поведения на фоне снижения самоконтроля и инстинкта самосохранения. Копинг - стратегии в сферах неадаптивные. По методике SCL-90 выраженное повышение по шкале "депрессивность" до психотического уровня. Общий индекс выраженности симптоматики, дистресса превышают уровень средненормативных значений. Эмоциональная лабильность, избирательность в контактах, склонность к застреваниям, снижение критики и контроля над поведением, ригидность установок, импульсивный тип реагирования в ситуации стресса и повышенного эмоционального напряжения (риск аутоагрессивного поведения выше среднего), снижение уровня жизненной (социальной) активности и энергетического потенциала, трудности социальной адаптации.

**ЭЭГ:** Умеренные изменения БЭА мозга с дезорганизованным, нерегулярным альфа-ритмом на низких частотах, распространением альфа-активности в передние отделы. Медленная активность повышенного содержания в виде диффузных и невысоких билатерально-синхронных колебаний. Быстрая активность без особенностей. На фоне нагрузок, больше при гипервентиляции, регистрируются периодические вспышки из мономорфных медленных и полиморфных колебаний генерализованного характера без убедительных типичных эпи-знаков. Дисфункция срединных неспецифических структур с достаточной реактивностью коры.

Результаты тестирования по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D): 22 – депрессивное расстройство тяжелой степени

**Лечение:** учитывая особенности клинической картины, в частности выраженные депрессивные переживания назначен антидепрессант венлафаксин в дозировке 37,5мг/с, с учетом риска инверсии фазы коррекция дозы проводилась медленно, через 8 дней дозировка препарата увеличена до 75мг/с. В первые 3 дня приема отмечалось головокру-



## Шизофрения ломает судьбы Это возможно изменить



**РЕАГИЛА®**

КАРИПАЗИН

Возвращая жизни смысл



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Инструкция по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Реагила® РУ: ЛП-005405 от 18.03.2019. С инструкцией можно ознакомиться на сайте [www.girls.rosminzdrav.ru](http://www.girls.rosminzdrav.ru)

Реклама

жение, тошнота, сухость во рту. Побочные эффекты редуцировались к 4 дню приема.

С учетом анамнестических сведений, касающихся отчетливо выраженной фазности состояния, назначен окскарбазепин в качестве нормотимика в дозировке 150 мг утром, 300 мг н/н. Через 3 дня дозировка увеличена до 300 мг утром, 300 мг н/н. Через 7 дней дозировка увеличена 300 мг утром, 600 мг н/н. Первые 5 дней отмечался седативный эффект, нарушение координации в движениях. Субъективно переносимость была хорошая. Признаков аллергических реакций не было.

С учетом выраженности депрессивной симптоматики, присутствия психотической симптоматики в виде депрессивно-бредовых переживаний назначен оланзапин в дозировке 10 мг н/н. Через 3 дня дозировка увеличена до 15 мг н/н. На фоне лечения нормализовался ночной сон, а именно улучшился процесс засыпания, редуцировались ночные пробуждения. К 10-му дню терапии стали редуцироваться бредовые переживания, появилась частичная критика к состоянию, частично улучшился общий фон настроения, улучшился аппетит. К 20-му дню терапии, на фоне приема прежней схемы терапии значимо улучшился фон настроения, стала строить планы на будущее, инверсии аффективной фазы не отмечалось, стала интересоваться своим диагнозом, в том числе заинтересовалась тем, как можно заранее почувствовать изменение фазы, чтобы своевременно обратиться к специалисту. К 25-му дню лечения стал беспокоить чрезмерно повышенный аппетит, «сметаю всё, что дают». Стала отмечать у себя припухлость на лице, ногах. Проводилось измерение уровня глюкозы крови: 5,9. Также стала отмечать, что «плохих мыслей нет, жить хочется, беспокоит постоянное ощущение «туповатости». По телефону с мамой говорила, но забывала всю тему беседы. При этом объективно фон настроения выравнивался, что отражалось на мимических реакциях, увеличении продуктивности мышления, редукации психотической симптоматики, появления критики к состоянию.

В связи с особенностями клинической картины последние симптомы расценены как побочный эффект оланзапина, в связи с чем принято решение о постепенной замене его на карипразин.

Без изменения дозы оланзапина к терапии добавлен карипразин 3 мг/с. Через 3 дня дозировка оланзапина снижена до 10 мг/с. Через 5 дней дозировка карипразина увеличена до 6 мг/с. Через 5 дней дозировка оланзапина снижена до 5 мг/с. В течение первых 3х дней отмечалось инсомнические нарушения, однако эти проявления редуцировались самостоятельно без дополнительной медикаментозной коррекции. К 40-му дню терапии стала отмечать, что аппетит стал обычным, нет ощущения постоянного голода, улучшилась память, стала уходить «апатия». Стала общаться с пациентами, была рекомендована когнитивно-

поведенческая психотерапия. К 45-му дню стационарного лечения, на фоне редукации жалоб, психотического состояния, стабилизации аффективного статуса была выписана с рекомендациями для амбулаторного лечения: окскарбазепин 300 мг утром, 600 мг н/н, оланзапин 5 мг/с постепенная отмена в течение 2 недель со снижением дозировки на 2,5 мг/с каждую неделю под контролем врача-психиатра амбулаторного звена; венлафаксин 75 мг/с, карипразин 6 мг/с.

После выписки продолжила лечение, лекарства принимала согласно схеме, проходила психотерапию. Состояние оставалось стабильным, инверсии фазы не отмечалось. Вернулась на работу на склад обуви. Через месяц после трудоустройства была повышена в должности, с работой справлялась, в коллективе адаптировалась. Оланзапин отменен в течение 3 недель по рекомендации врача-психиатра. На момент осмотра фон настроения ровный, эмоционально выдержана, адекватна ситуации. Психотической симптоматики не обнаруживает. Сон, аппетит достаточны. Суицидальных мыслей не обнаруживает, тенденций не отмечает. Своим состоянием довольна, однако заговаривает о большом количестве лекарств. Проведена коррекционная беседа на тему необходимости длительной поддерживающей терапии.

Особенности психического состояния на текущий момент получает поддерживающую терапию: венлафаксин 75 мг/с, карипразин 6 мг/с, окскарбазепин 900 мг/с. Состояние стабильное, аффективных колебаний не отмечается. Сон, аппетит достаточны. Мышление последовательное. Наличие обманов восприятия отрицает, бредовых идей не высказывает. Социально адаптирована, строит планы на будущее, собирается попробовать свои силы в бухгалтерии. В плане лечения планируется постепенное снижение дозировки венлафаксина вплоть до полной отмены.

### Заключение

В лечении биполярного аффективного расстройства прежде всего есть необходимость достижения интермиссии, то есть эутимного состояния, при котором пациент сможет вести полноценный образ жизни. Большое значение в медикаментозной терапии имеет комплаенс. Появление новых препаратов, у которых существенно снижен риск побочных эффектов, открывает новые возможности в поддержании приверженности пациентов к терапии. Карипразин в указанном клиническом случае показал свою эффективность в поддерживающей терапии БАР I типа, при которой не отмечалось метаболических нарушений, снизился общий седативный эффект, улучшились когнитивные и социальные показатели.

Сведения об авторе: Доде-Ходе Тамирлан Абдулрагимович, врач-психиатр 1-й категории, заведующий отделением №10 ГБУЗ «СКПБ№1», Краснодар, e-mail: tamik07007@mail.ru



# Перспективы применения и возможные механизмы антидепрессивного действия ботулотоксина

И.В. Доровских<sup>1</sup>, Т.А. Павлова<sup>2</sup>, О.Р. Орлова<sup>3</sup>, Л.Р. Мингазова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Красногорск

<sup>2</sup> Клиника персональной медицины La Salute, Москва

<sup>3</sup> Президент Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии, директор Центрального института ботулинотерапии и актуальной неврологии, Москва

<sup>4</sup> «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва

## Резюме

В представленной статье приведен обзор результатов ряда научных исследований, доступ к которым получен через базы данных Pubmed и Medline, освещающих основные гипотезы антидепрессивного действия ботулотоксина и возможности его применения в терапии депрессивного расстройства. Доказана эффективность ботулотоксина в терапии депрессии, описаны механизмы его антидепрессивного действия, основанные на теории обратной мимической связи, биологической обратной связи, механизмах восходящего аксонального пучка и психотерапевтических воздействиях.

**Ключевые слова:** депрессивное расстройство, ботулотоксин, терапия депрессии, обратная мимическая связь, биологическая обратная связь, психотерапия.

**Для цитирования:** И.В. Доровских, Т.А. Павлова, О.Р. Орлова, Л.Р. Мингазова. Перспективы применения и возможные механизмы антидепрессивного действия ботулотоксина. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 53–58.

## Prospects of application and possible mechanisms of antidepressive action of botulinum toxin

I.V. Dorovskikh<sup>1</sup>, T.A. Pavlova<sup>2</sup>, O.R. Orlova<sup>3</sup>, L.R. Mingazova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> FSBI "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk

<sup>2</sup> La Salute Personal Medicine Clinic, Moscow

<sup>3</sup> President of the Interregional Public Organization of Botulinum Therapy Specialists, Director of the Central Institute of Botulinum Therapy and Topical Neurology, Moscow

<sup>4</sup> "Center for Interdisciplinary Dentistry and Neurology", Moscow

## Abstract

The article presents meta-analysis of scientific studies, accessed through the Pubmed and Medline databases, highlighting essential hypotheses of botulinum toxin antidepressive effect and the possibility of its use in the treatment of depressive disorder. The effectiveness of botulinum toxin in the treatment of depression has been proved, mechanisms of its antidepressive action based on the theory of reverse mimic communication, biofeedback, mechanisms of ascending axonal bundle and psychotherapeutic effects have been described.

**Keywords:** depressive disorder, botulinum toxin, depression therapy, reverse mimic communication, biofeedback, psychotherapy.

**For citation:** I.V. Dorovskikh, T.A. Pavlova, O.R. Orlova, L.R. Mingazova. Prospects of application and possible mechanisms of antidepressive action of botulinum toxin Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 53–58.

Депрессия является ведущей причиной инвалидности во всем мире – за год диагностируется около 6,6% новых случаев данного заболевания [1,2]. По статистике в мире депрессией страдают в основном женщины – около 20% в популяции, среди мужчин распространенность депрессии несколько ниже и составляет около 10%. Конечно, эти данные не отражают истинную картину, так как многие пациенты с депрессией не обращаются к психиатрам. С депрессией легкой и средней степени выраженности чаще всего приходится сталкиваться неврологам и врачам общей практики. Более половины больных с депрессиями никогда не обращаются к психиатрам и проходят лечение у врачей других специальностей. [3]. Помимо этого, несмотря на большое количество биологических методов лечения, находящихся в арсенале психиатров, значительный процент пациентов с депрессивным расстройством не достигают ремиссии [4].

Диагностические критерии депрессии общеизвестны. Однако, в комплексной психопатологической оценке депрессивного расстройства имеет большое значение невербальное поведение пациента. Диагностическая ценность невербального поведения повышается в нынешних тенденциях делегирования диагностики легких форм депрессии врачам-интернистам общемедицинской сети, в том числе и косметологии. Невербальное поведение проявляется в основном в системах мимики, позы и жеста.

Типология невербального поведения депрессивного больного складывается из элементарных единиц мимики: взгляд, компоненты области рта, бровей, лба, век, глазного яблока; простых мимических комплексов: мимика страдания, боли, плача. Простые комплексы поведения складываются в сложные и дают возможность максимально объективизировать психическое состояние пациента. Уже в продромальном периоде депрессии можно заметить гипомимические компоненты астении лицевой мускулатуры. При дальнейшем углублении депрессии мимика также трансформируется. Либо мышечный тонус лица расслаблен с общей гипотонией лица с опущением углов рта, носогубных складок, нижней челюсти, либо, наоборот, тонус лица повышается с напряженным, тревожным его выражением, с плотно сжатыми губами и стиснутыми зубами. Глазная щель, как правило, сужена, веки чуть опущены, глаза полузакрыты. Взгляд страдающий, тревожный, потухший, часто отсутствующий. Глазные яблоки теряют блестящий оттенок из-за постоянной сухости. Мигание обычное или редкое. Зрачки постоянно расширены, независимо от изменений фокуса. Брови сведены к переносице, внутренний их угол приподнят, а наружный, опущен (складка Верагута). Обращает на себя внимание, сниженный тургор кожи лица с морщинистостью и дряблостью и бледно-серым цветом. Именно последнее обстоятельство в легких случаях депрессивного расстройства толкает па-



циентов к попыткам коррекции его посредством косметологических манипуляций. Широко применяемые в настоящее время инъекции ботулиноксина для изменения возрастных изменений «лицевой фигуры» в ряде случаев, часто помимо воли косметолога, приводили к отчетливому изменению (улучшению) психического (аффективного) состояния пациентов. Данный факт подвиг провести настоящее исследование оценки терапевтической эффективности ботулиноксина при лечении легких форм депрессивного расстройства и механизмов его терапевтического действия.

Авторами настоящей статьи осуществлен поиск научной литературы по ключевым словам: депрессивное расстройство, терапия, ботулотоксин, антидепрессанты, психотерапия. В базах данных Pubmed и Medline найдено 47 статей, из которых отобрано 16, удовлетворяющих критериям поиска, обзор которых приведен ниже.

Концепция инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в глабеллу – область лба над бровями и между бровями, изначально основывалась на принципе гипотезы обратной мимической связи, которая утверждает, что мышцы лица не просто выражают эмоции, но «частично способствуют их переживанию». Основание гипотезы обратной мимической связи исторически восходит еще к 1872 году, когда Чарльз Дарвин описал "своеобразные морщины, образующиеся на лбу", образованные постоянным сокращением "мышц горя", бровей у пациентов с диагнозом «хроническая меланхолия» [5]. Ч. Дарвин постулировал, что «свободное выражение внешних признаков эмоции усиливает ее переживание», а в 1911 году швейцарский невролог Отто Верагут описал еще одну физическую находку, упомянутую нами выше и наблюдаемую у людей с диагнозом меланхолия – треугольную складку, образованную бровью и медиальной половиной верхнего века, названную складкой Верагута [6]. Эти ранние наблюдения помогли заложить основу для развития современной гипотезы обратной мимической связи, которая гласит, что выражение лица должно увеличивать интенсивность эмоционального переживания, а подавление выражения лица должно ослаблять интенсивность эмоционального переживания [7].

Академик А.М. Вейн говорил, что существует система нейронов, работающих на положительные эмоции – речь идет о зоне мозга, которая посылает организму чувство радости, комфорта, благополучия. Изучены эти зоны в экспериментальных исследованиях на крысах [8]. Если животному ввести в мозг электрод и раздражать зону отрицательных эмоций, то крыса дотронется раз до педали, тут же бросит ее и больше никогда к ней не вернется. Если же электрод попал в зону положительных эмоций, то животное жмет на эту педаль и будет держать ее много дней подряд. В этом случае ему не нужны ни еда, ни сон, ни партнер – оно счастливо и так. Подводя итоги, А.М. Вейн заключал, что в этом эксперименте налицо чисто материальное подтверждение того, что как положительные, так и отрицательные эмоции имеют внутренние механизмы происхождения и в меньшей степени зависят от внешних обстоятельств.

Мимические мышцы – это своеобразная клавиатура, которая вольно или невольно выдает весь спектр эмоций – от счастья и радости до страха и гнева. Мышцы, участвующие в сопровождении положительных эмоций (мышцы улыбки, смеха), направляют импульсацию в «зону счастья». При этом все нейробиохимические, нейроэндокринные, обменные процессы в нервной системе начинают работать так, как будто бы «все хорошо». Существует много

восточных практик, направленных на развитие функции смеха (йога смеха и пр.), тогда как негативные эмоции, чувство внутреннего напряжения, страха, гнева сопровождаются напряжением совсем других мышц (как правило, это мышцы межбровья; мышца, опускающая угол рта). Соответственно, импульсация от этих мышц поступает в «зону несчастья» и активирует ее. Так появилась теория обратной мимической связи, которую сейчас бурно обсуждают во всем мире [9-12]. И действительно, наблюдения неврологов за пациентами с клиническими признаками депрессии подтвердили наличие гипертонуса и гиперактивности мышц межбровной области, а также выраженные марионеточные морщины (опущение углов рта).

Гипотеза обратной мимической связи была подтверждена на широком спектре современных исследований [13-15]. Например, когда людей просят имитировать выражение лица или позы тела, увиденные на фотографиях, они, как правило, испытывают эмоции, конгруэнтные тем, которые имитируются [16]. Сообщалось, что чувство агрессивности вызывается непроизвольным прищуриванием, которое возникает, когда испытуемых заставляют смотреть на солнце [14].

Так как депрессия развивается под влиянием как биологических, так и психосоциальных факторов, для помощи пациентам с депрессией стоит учитывать роль личностных особенностей человека, его ранних дезадаптивных схем и глубинных установок, а не только химических процессов, лежащих в основе данного расстройства, а также учитывать влияние общества и социальных идей, которые действуют на человека [17-19]. Мощным предиктором депрессии выступает «социально предписываемый перфекционизм», особенно показатели Я-адресованного перфекционизма [17]. Высокие стандарты, предписанные обществом, в том числе касающиеся внешнего вида пациента, негативно отражаются на восприятии им себя, на восприятии отношения к нему других людей, на требовательности к себе, недовольстве собой в конечном счёте [17, 20].

В когнитивную триаду депрессии входит негативное отношение пациента к собственной персоне, когда неудачи объясняются якобы имеющимися у него дефектами и несовершенствами, в том числе физическими [21]. На фоне этого и без того, нереалистичные требования общества, которые регулярно попадают в систему мышления людей благодаря социальным сетям, отрегулированным фотографиям с «идеальными» телами и вечно молодыми лицами, воспринимаются пациентами с депрессией не только без должной критики, как догмы, но и усиливают негативные установки о личности и внешности пациентов, приводящие к самообвинениям пациента, восприятию себя как дефективного и не соответствующего стандартам якобы красоты и молодости.

Таким образом, особенно в случае женщин, мимические морщины и другие клише «антикрасоты» попадают в депрессивную воронку самообвинений и социально предписываемого перфекционизма, ещё больше усугубляя состояние пациента. Использование препаратов ботулотоксина при лечении депрессии может на первых этапах позволить наладить комплаенс с пациентом, преодолеть его сопротивление через присоединение к его ценностям – заботе о себе, стремлению к повышению самооценки и восприятию себя как красивого, соответствующего тем социальным стандартам, которые уже включены в систему его мышления. Тогда убеждения пациента принимаются как факт, транслируется уважение к ним, что создает доверительные отношения, необходимые для дальнейшей помо-

щи пациенту, в том числе и для изменения этих убеждений в сторону большей гибкости и отхода от клише.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что в терапии депрессии, возможно, велика роль ботулотоксина типа А. Ведь длительно релаксированные мышцы межбровья посылают в «зону несчастья» информацию «мы расслаблены, все спокойно», активность этой зоны ослабевает и возникает возможность активации «зоны счастья». Именно в этот момент, когда мозг и тело расслаблены, у пациента зарождаются новые проекты, появляются конструктивные мысли, которые могут привести к последующим поступкам и, как следствие, переменам в жизни. Безусловно, возможности ботулинотерапии в этом направлении велики, но явно недооценены, что подтверждено как зарубежными, так и отечественными исследованиями.

Так, в исследовании Parsaik A.K. et al., обобщили данные ряда исследований об эффективности ботулинического токсина типа А (онаботулинумтоксина) при депрессии, используя базы данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane и Scopus. В метаанализ были включены только рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), оценивающие эффективность ботулинического токсина А при депрессивном расстройстве. Из 639 статей, которые были первоначально включены в исследование, 5 исследований, в которых приняли участие 194 пациента (возраст  $49 \pm 9,6$  года), были включены в систематический обзор. При этом 3 РКИ, в которых приняли участие 134 пациента, были включены в метаанализ. Метаанализ показал значительное снижение средних показателей симптомов депрессии у пациентов, получавших БТА, по сравнению с плацебо ( $-9,80$ ; 95%, доверительный интервал от  $-12,90$  до  $-6,69$ ) при умеренной гетерогенности между исследованиями (Q-тест Кокрана,  $\chi^2=70$ ). Частота ответа и ремиссии была в 8,3 и 4,6 раза выше, соответственно, у пациентов, получавших БТА по сравнению с плацебо, при отсутствии гетерогенности между исследованиями. В 2-х исследованиях, исключенных из метаанализа, также было обнаружено значительное снижение симптомов депрессии у пациентов после введения БТА. У нескольких испытуемых были незначительные побочные эффекты, которые были аналогичны между группами, получавшими ботулинический токсин, и группами, получавшими плацебо. Авторы исследования пришли к выводу, что использование БТА может приводить к значительной редукции депрессивных симптомов и является безопасным дополнительным методом лечения для пациентов, получающих психофармакотерапию [22].

В исследовании Finzi E., Wasserman E. 2006 года [23] принимали участие 10 пациенток с депрессивным расстройством, которые наблюдались в течение 8-ми недель после введения БТА, помимо приема антидепрессантов. Авторы сообщали о высоких показателях выздоровления и ремиссии (90% и 80% соответственно).

Работа, опубликованная в 2013 году Hexsel D. et al. [24], представляла собой 12-недельное открытое неконтролируемое исследование с участием в общей сложности 25 пациентов с депрессией. Использовалось 20 единиц БТА для первой инъекции с последующей бустерной дозой на 4-й неделе исследования. В результате введения БТА отмечалось более чем 50% - е снижение показателей по шкале депрессии Бека в течение 12 недель.

Исследование, проведенное Wollmer M.A. et al. [25], у 30 пациентов с депрессивным расстройством легкой и средней степени тяжести, показана частота ответа 60% и частота ремиссии 33% в группе БТА по сравнению с 13%-

ным ответом и частотой ремиссии в группе плацебо. Другое 6-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, проведенное Finzi E., Rosenthal N.E. [26], показало частоту ответа 52% и частоту ремиссии 27% по сравнению 15% и 7% в группе плацебо, соответственно. За этим исследованием последовало двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование Magid M. et al [27], в котором испытуемые с легкой и умеренной депрессией продемонстрировали 55%-ную частоту положительного ответа в первой группе БТА, 24% во второй группе БТА и 0% в группе плацебо.

В исследовании, проведенном Chugh S. et al., 42 пациента с тяжелой, в большинстве случаев хронической и резистентной к лечению депрессией получали дополнительное лечение БТА помимо антидепрессивной терапии. Тяжелость депрессии оценивалась до терапии и через 3 недели от её начала с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона, шкалы оценки депрессии Монтомгери - Асберга и шкалы оценки депрессии Бека. По результатам исследования, клиническое улучшение наблюдалось у всех пациентов, при этом показатели депрессии снизились на 27% по всем трём шкалам в выборке в целом, эти изменения были статистически значимыми ( $p < 0,001$ , парный t-тест или тест Уилкоксона). Важно отметить, что эффекты лечения не различались между пациентами мужского пола ( $n=23$ ) и женского пола ( $n=19$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что инъекция БТА может быть эффективной при лечении тяжелой депрессии как у мужчин, так и у женщин, не только в клинических испытаниях, но и в реальных условиях [28].

Один из клинически значимых вопросов, который следует задать, заключается в том, существует ли связь между дозой БТА и его антидепрессивным действием. На основе имеющихся в настоящее время данных довольно трудно ответить на этот вопрос, поскольку в большинстве рассмотренных исследований использовалась почти одинаковая доза БТА, которая варьировалась от 29 до 40 единиц для женщин и от 39 до 40 единиц для мужчин. В будущих исследованиях важно использовать схему фиксированной дозы с несколькими введениями, чтобы выяснить, будут ли какие-либо другие дозы БТА более (или менее) эффективными, чем те, которые использовались в рассмотренных исследованиях. Кроме того, поскольку в большинстве рассмотренных исследований использовалась стратегия однократной инъекции, будет чрезвычайно полезно провести более длительные исследования, чтобы увидеть, как долго длится эффективность одной инъекции БТА и когда потребуются следующие инъекции для поддержания эффекта через 24 недели (что, согласно исследованию Magid M. et al, было самым длительным периодом, в течение которого в перекрестном исследовании у пациентов отмечался положительный эффект после одной инъекции БТА) [27].

Отечественными учёными Л.Р. Мингазовой, О.Р. Орловой [29], проведено клиническое исследование – на неврологическом приеме отобраны пациенты с симптомами депрессии легкой и средней степени тяжести. Объективизировали депрессию с помощью теста Бека (наличие депрессии легкой, средней или тяжелой степени), а также теста Спилбергера (определение уровня реактивной и личностной тревожности). Всего было обследовано 10 человек, средний возраст = 43,2 года, пол женский. Основное условие включения в исследование – инъекции БТА являлись монотерапией, без применения психотропных препаратов.

Был предложен протокол лечения локальными инъекциями БТА в следующие мышцы:

- мышца, нахмуривающая бровь – 1 точка в области головки брови, доза препарата – 5 Ед;
- пирамидальная мышца – 2 точки (в верхней и нижней порции мышцы), доза препарата – 1 Ед в одну точку (суммарная доза – 2 Ед);
- мышца, опускающая угол рта – по стандартной методике, 1 точка (направление иглы от центра к периферии), доза препарата – 2 Ед.

Всего вводилось 16 Ед ботулотоксина. Проводился трехкратный курс инъекций с интервалом между инъекциями три месяца. При этом пациенток просили фиксировать свое внимание на ощущениях после инъекций, запомнить состояние, когда мышцы межбровья релаксированы, расслаблены. Это принцип, который лежит в основе другого довольно эффективного метода терапии – биологической обратной связи (БОС). Авторы предполагали, что впоследствии пациентки сознательно смогут контролировать тонус и активность межбровных мышц.

Через девять месяцев проводился подробный клинический осмотр пациенток. Субъективно все они отмечали эстетический эффект в виде разглаживания морщин межбровья, поднятие углов рта. Все это повышало самооценку, вызывало чувство уверенности, самодостаточности. Влияние на эмоциональную сферу было двояким. Семь из 10 пациенток отмечали повышение уровня настроения, работоспособности, стрессоустойчивости, снижение тревожности. Однако все они связывали улучшение с внешними социальными факторами: смена работы на более высокооплачиваемую, замужество или, наоборот, развод, гармонизация отношений с детьми. У 5 пациенток восстановился сон (улучшилось засыпание, увеличилась продолжительность ночного сна, уменьшились утренние пробуждения).

По данным тестов Бека и Спилбергера, отмечалось снижение показателей депрессии и тревоги (рис.1).

Рассмотренные исследования показали, что БТА является хорошо переносимым дополнительным средством терапии депрессии, при этом сообщалось лишь о минимальных побочных эффектах. Наиболее распространенные по-

бочные эффекты, которые значительно отличались от плацебо, включали местное раздражение в месте инъекции и временную головную боль.

Важный вопрос, который в некоторой степени связан с механизмом действия БТА, заключается в том, существует ли связь между исходным наличием межбровных морщин и последующей реакцией на терапию. Большинство исследований, в которых оценивались мимические линии лба, не выявили корреляции между наличием межбровных морщин и ответом на терапию.

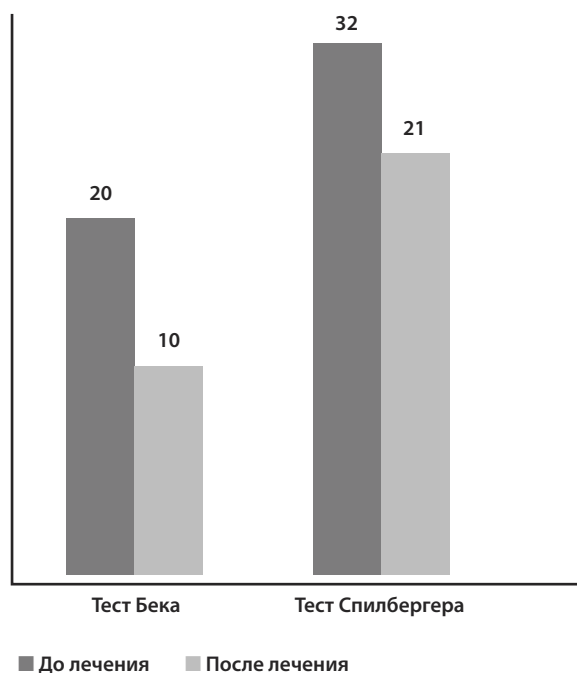
Hexsel D. et al. [24] сообщили об отсутствии различий в наличии межбровных морщин в покое и при максимальном сведении бровей у больных с депрессивным расстройством и здоровыми участниками. В 24-недельном перекрестном исследовании Magid M. et al [27] также были оценены наличие межбровных морщин в состоянии покоя и после максимального сведения мышц, нахмуривающих брови. Показано, что, хотя антидепрессивное действие сохранялось в течение всего периода исследования в группе БТА, показатели сведения упомянутых мышц вскоре вернулись к той же степени выраженности, что и до терапии. Это еще больше подтверждает отсутствие взаимосвязи между оценкой состояния мышц межбровья до лечения и последующей реакцией на препараты.

Исследование Finzi E., Rosenthal N.E. [26] смогло продемонстрировать только тенденцию к значению связи между наличием межбровных морщин и ответом на терапию, хотя это исследование не требовало значимого изначального сведения мышц бровей в покое в качестве критерия включения. Примечательно, что в этом исследовании у 5 из 13 пациентов без наличия межбровных морщин в покое отмечалась полная ремиссия депрессивного расстройства в течение нескольких месяцев после применения БТА.

С другой стороны, в исследовании, проведенном Wollmer M.A. et al. [25], авторы действительно сообщили о значимой связи между наличием межбровных морщин и реакцией на БТА. Интересно, что у 1 пациента в этом исследовании ремиссия наступила, несмотря на то, что он получал плацебо вместо БТА, возможно, из-за отсутствия каких-либо заметных косметических изменений в линии лба и отсутствия морщин. Примечательным моментом, связанным с взаимосвязью между наличием морщин области межбровья и реакцией на введение БТА, является то, что большинство рассмотренных исследований основывали свои оценки на максимальном добровольном усилии пациентов, которых просили «нахмуриться». Очевидно, что при этом наличие морщин линии лба может варьироваться между пациентами в зависимости от степени их добровольного усилия, силы мышц и их иннервации, а также частоты использования этих мышц. То, что только одно исследование сообщило о какой-либо статистически значимой корреляции между реакцией БТА и оценками наличия морщин в области лба, позволяет предположить, что БТА может работать независимо от исходного состояния мышц, нахмуривающих брови и наличия морщин межбровья вне контекста гипотезы обратной мимической связи.

Интересной и относительно недавней гипотезой, которая может объяснить механизм антидепрессивного ответа на БТА, является возможность ретроградного аксонального потока БТА. Эта гипотеза подтверждается ретроградным переносом БТА центральными нейронами и мотонейронами к афферентным синапсам в исследовании на животных. В отличие от теории обратной мимической связи, эта гипотеза дает более правдоподобное объяснение отсутствия связи между состоянием линии лба, нали-

Рисунок 1. Показатель уровня депрессии и тревоги по тестам Бека и Спилбергера (баллы, до и после лечения)





чием межбровных морщин и антидепрессивным эффектом БТА [30].

Таким образом, при помощи БТА может решаться одна из важных проблем терапии депрессии – низкая приверженность приему препаратов [31-33]. На первых этапах лечения, изменения во внешности после снижения выраженности межбровных морщин, могут давать положительное подкрепление сотрудничеству со специалистами. Но крайне важно не остановиться на этом эффекте, а продолжить работу с установками клиента, разрывая связь между социальным одобрением и его субъективным восприятием собственной ценности, а также повышая его критику к социальным клише красоты и молодости, чтобы постепенно его самооценка не была связана с отражением в зеркале. Так как если пациент удовлетворится своим внешним видом и эффектом лечения депрессии на фоне применения препаратов ботулотоксина, то его глубинные установки закрепятся, и в долгосрочной перспективе для достижения удовлетворительного состояния ему может потребоваться постоянное применение препаратов с ростом толерантности к психологическому эффекту от их использования. Это грозит тем, что пациент будет все больше прибегать к внешним косметическим манипуляциям со своей внешностью в стремлении к эмоциональному удовлетворению, глубинные установки будут приводить к интерпретации его внешности как все равно неприемлемой и недостаточной, а значит, будет нивелирован антидепрессивный эффект [34, 35].

Исходя из представленного обзора литературы и собственного исследования, мы пришли к заключению, что применение препаратов ботулотоксина для помощи пациентам с депрессией необходимо сочетать с психотерапевтической работой, направленной на изменение глубинных установок и ранних дезадаптивных схем клиента, снижающих его самооценку и связывающих субъективное восприятие своей ценности с соответствием социальным клише.

## Выводы

1. Несмотря на некоторую экзотичность применения БТА в комплексной терапии депрессивного расстройства, вышеприведенный обзор литературы демонстрирует его статистически значимую эффективность.

2. Указанная эффективность основана на гипотезе обратной мимической связи, биологической обратной связи и механизмах восходящего аксонального пучка, а также значимых психотерапевтических воздействиях.

3. Мы надеемся, что БТА займет достойное место в качестве дополнительного вспомогательного средства в терапии депрессии.

4. Авторы так же уверены, что широкое применение БТА в косметологии вольно или невольно облегчает психическое состояние пациентов, даже если они этого не осознают.

5. Однако широкое применение БТА и его антидепрессивный эффект имеют риск злоупотребления косметическими процедурами со стороны пациентов, что требует психообразования в плане диагностики лёгких вариантов депрессии и профилактики «зависимости» от проведения излишних процедур, так как сам БТА не имеет наркотического потенциала.

## Список литературы

1. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // JAMA. 2003. Vol.289. N. 23. P.3095-3105.

- World Health Organization (WHO) fact sheet on depression. WHO website. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed August 29, 2018.
- Избранные лекции по неврологии / под ред. В.Л. Голубева. – М.: Эйдос Медиа, 2006. 624 с.
- Rush A.J, Trivedi M.H, Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol.163. N.11. P.1905-1917.
- Shorter E. Darwin's contribution to psychiatry // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol.195. N.6. P.473-474.
- Veraguth O. Die klinische Untersuchung Nervenkranker / Wiesbaden: Germany: Verlag von JF Bergmann. 1911. 281 p.
- Davis J.I., Senghas A., Brandt F. et al. The effects of BOTOX injections on emotional experience // Emotion. 2010. Vol.10. N.3. P.433-440.
- Вейн А.М. Семь лекций на Россолимо / М.: АММ пресс, 2014. 220 с.
- Чайковская Е.А. Ботулинический токсин и теория обратной мимической связи // Журнал Инъекционные методы в косметологии. 2010. № 1. С.10-16.
- Dimberg U. Facial reactions to facial expressions // Psychophysiology. 1982. N19. P.643-647.
- Finzi E., Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series // Dermatol Surg. 2006. Vol.32. N5. P.645-650.
- Lewis M.B., Bowler P.J. Botulinum toxin cosmetic therapy correlates with a more positive mood // J. Cosmet. Dermatol. 2009. Vol.8. N1. P.24-26.
- Hennenlotter A., Dresel C., Castrop F. et al. The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion: new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles // Cereb. Cortex. 2009. Vol.19. N.3. P.537-542.
- Marzoli D., Custodero M., Pagliara A. et al. Sun-induced frowning fosters aggressive feelings // Cogn. Emotion. 2013. Vol.27. N.8. P.1513-1521.
- Lee I.S., Yoon S.S., Lee S.H. et al. An amplification of feedback from facial muscles strengthened sympathetic activations to emotional facial cues // Auton. Neurosci. 2013. Vol.179. N.1-2. P.37-42.
- Duclos S.E., Laird J.D., Schneider E. et al. Emotion-specific effects of facial expressions and postures on emotional experience // J. Pers. Soc. Psychol. 1989. Vol.57. N.1. P.100-108.
- Гараян Н.Г. Депрессия и личность: обзор зарубежных исследований. Часть II – ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава» // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т.19. С.79-89.
- Ряшенцева Д.А., Тромбчиньски П.К. Ранние дезадаптивные схемы как психотерапевтические мишени в рамках схема-терапии Дж. Янга. // Научные исследования выпускников факультета психологии СПбГУ. 2020. С. 76-84.
- Материал с сайта: who.int.ru Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>, свободный – (11.01.2022).
- Бек А., Раш А., Шоу Бю, Эмери Г. // Когнитивная терапия депрессии. – СПб.: Питер, 2003. С.11-77.
- Мартынюк Ю.О. Когнитивная терапия депрессивных состояний // Современная терапия в психиатрии и неврологии 2016. №2. С. 29-33.
- Parsaik A.K., Mascarenhas S.S., Hashmi A. et al. Role of Botulinum Toxin in Depression // J. Psychiatr. Pract. 2016. Vol.22. N.2. P.99-110.
- Finzi E., Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series // Dermatol. Surg. 2006. Vol.32. N.5. P.645-649.
- Hexsel D., Brum C., Siega C. et al. Evaluation of self-esteem and depression symptoms in depressed and nondepressed subjects treated with onabotulinumtoxinA for glabellar lines // Dermatol. Surg. 2013. Vol.39. N.7. P.1088-1096.
- Wollmer M.A., de Boer C., Kalak N. et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial // J. Psychiatr. Res. 2012. Vol.46. N.5. P.574-581.
- Finzi E., Rosenthal N.E. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial // J. Psychiatr. Res. 2014; Vol.52. P.1-6.
- Magid M., Reichenberg J.S., Poth P.E. et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol.75. N8. P.837-844.
- Chugh S., Chhabria A., Jung S. et al. Botulinum Toxin as a Treatment for Depression in a Real-world Setting // J. Psychiatr. Pract. 2018. Vol.24. N.1. P.15-20.
- Мингазова Л.П., Орлова О.П. БТА как антидепрессант // Метаморфозы, 2016. №13. С.90-93.
- Antonucci F., Rossi C., Gianfranceschi L. et al. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A // J. Neurosci. 2008. Vol.28. N14. P.3689-3696.
- [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69773-7>, свободный – (11.01.2022).
- [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22866886/>, свободный – (11.01.2022).
- [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://health.ucsd.edu/news/releases/Pages/2020-07-30-headline-news-botox-may-lessen-depression.aspx>, свободный – (11.01.2022).
- Лабунская В.А., Наровская Я.Б. Типы преобразования внешнего облика как отражение направленности преобразовательной активности субъекта в социальном общении // Мир психологии. 2006. №4. С. 96-104.
- Петрова Н.Н., Специвец Ю.А., Грибова О.М. Личностно-психологические и психопатологические особенности пациентов эстетической хирургии // Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2011. №1. С. 94-101.

# Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: от кротонской до александрийской школы

Н.Ю. Пятницкий

ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья», Москва, Россия

## Резюме

В статье анализируется развитие теорий болезни и психических расстройств в древнегреческой медицине от кротонской медицинской школы до медицинских школ александрийского периода: Герофила, Эразистрата, «эмпириков». Алкмеон Кротонский, автор первого известного древнегреческого медицинского текста, полагал, что здоровье является результатом равновесия неограниченного количества противоположных свойств первоначал (влажное – сухое, холодное – теплое, сладкое – горькое и пр.), а болезнь – результатом доминирования одного из свойств («монархия»), для излечения следовало восстановить равновесие и добавить противоположное свойство: при доминировании «холодного» добавить «теплое». Головной мозг Алкмеон рассматривал как центр восприятия и мышления. Крупнейший представитель Сицилийской медицинской школы, Эмпедокл, ограничил число основных свойств до четырех: холодное и теплое, сухое и влажное, они были присущи четырем основным элементам: воздуху, огню, земле и воде. Под воздействием сил Любви эти элементы объединялись, вражды – распадались (учение о «силах»). Для здоровья организма, согласно Эмпедоклу, важно не только равномерное соотношение основных свойств, но и «пневмы», входящей в состав воздуха и поступающей в организм через поры в коже. Мышление и сознание Эмпедокл локализовал в области сердца. Врачи Книдской медицинской школы предполагали причиной болезни избыток слизи или желчи («гуморальная» теория), стремились превратить местоположение болезненного процесса в локальную патологию, что соответствовало предпочтению местных (включая хирургические) средств лечения, большое значение придавали диагнозу болезни. Гиппократ, самый выдающийся представитель Косской медицинской школы, большее значение придавал прогнозу болезни и общему состоянию больного. Косская школа развивала также учение о «кризах» (определение дней, после которых наблюдался поворот болезни к улучшению или ухудшению), Гиппократ заложил основы для концепции темпераментов, в последующем развитой Аристотелем и Галеном. Согласно Гиппократу, преобладание одного телесного «сока» в организме может обуславливать предрасположенность человека к определенным заболеваниям, в работе «Эпидемии» Гиппократ перечисляет все четыре в последствии ставшие «классическими» типа темперамента, вместо «темперамента» пользуясь термином «комплексия». При этом Гиппократ учитывал и влияние климатических особенностей на образование «соков». В трудах Гиппократа, с одной стороны, еще отсутствует четкая систематизация психических болезней, так, например, меланхолия является не только «длительным страхом и печалью», но и апopleксией, и бессвязной речью. С другой стороны, уже наблюдаются терминологические попытки разделить различные степени бреда. Учение Гиппократа оказало влияние на концепцию болезни философа Платона. В области душевных аномалий Платон предложил разделять «неистовство» на две категории: четыре вида «божественного» и «от человеческих болезней». Ученики и сыновья Гиппократа сформировали «догматическую» школу. Крупнейший представитель школы «догматиков» Диокл не избежал влияния Платона и сицилийской школы, душевные болезни локализовал в сердце, и, помимо четырех основных жидкостей (гуморальная теория), находил очень важным в генезе болезни «пневму»; другой известный «догматик» Праксагор обратился к догиппократовской школе Алкмеона и увеличил количество основных жидкостей до одиннадцати. С закатом эллинской свободы и македонской гегемонией центр врачебного искусства с Коса и Книдоса переместился в Александрию, где расцвели школы анатомов Герофила и Эразистрата, а также школа «эмпириков» - направление, противопоставляющее «догматизму». Эмпирики (Филинос из Коса, Серапион из Александрии) отказались от научного обоснования диагноза с привлечением анатомии и физиологии и ограничились наблюдением за болезнью и выбором средств лечения. Для диагностики эмпирики стали использовать метод «эпилогизма»: так, например, из шрама на голове помешанного делался вывод, что причина помешательства – травма головы.

**Ключевые слова:** учение о болезни в античности, кротонская, сицилийская, книдская, косская медицинские школы, школа догматиков, школа эмпириков, гуморальная теория, теория основных свойств, учение о темпераментах, Пифагор, Алкмеон, Эмпедокл, Гиппократ, Платон, Аристотель, Гален.

**Для цитирования:** Н.Ю. Пятницкий. Эволюция теорий болезни и психических расстройств в античности: от кротонской до александрийской школы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 3: 58–65.

## The evolution of the theory of disease and mental disorders in antiquity: from Croton School to Alexandrian School

N.Yu. Pyatnitskiy

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

### Abstract

The development of the theories of disease and mental disorders in the ancient Greek medicine from Croton medical school to the medical schools of Alexandrian period: Gerophylos, Erasistratos, «empiricists» is analyzed. Alcmaeon of Croton, the author of the first known ancient Greek medical text, considered that the health is the result of the equilibrium of the unlimited quantity of opposite properties of the primary elements (humid – dry, cold – warm, sweet – bitter etceteras), the disease is the result of the domination of one of the properties («monarchy»), it is necessary for the treatment to reestablish the equilibrium and add the opposite property: by the domination of the «cold» add the «warm». The brain was considered by Alcmaeon as a center of perception and thinking. The most prominent representative of Sicilian medical school, Empedocles, limited the number of principal properties to four: cold, warm, dry and humid, that were inherent to four principal elements: air, fire, earth and water. Under the influence of the force of Love these elements unite, under the influence of Hostility disintegrate (the doctrine of «forces»). According to Empedocles not only the even proportions of principal properties are important for the health of the organism, but also the «pneuma» that forms the part of the air and enters the organism through the pores in the skin. Empedocles located thinking and consciousness in the heart region. The doctors of Cnidus school suggested as the cause of disease the excess of phlegm or bile («humoral theory»), strived to reduce the place of the morbid process to the local pathology and attached the great importance to the diagnosis. Hippocrates, the most prominent doctor of Kos medical school, attached the greater importance to the prognosis of the disease and general state of the patient. The Kos school also developed the doctrine of «crises» (the designation of the days that determine the improvement or worsening of the disease), Hippocrates laid the foundation for the concept of temperaments that was later developed by Aristotle and Galen. According to Hippocrates, the domination of one body «humor» in the organism may cause the predisposition to certain diseases, in the work «Epidemics» Hippocrates lists all the four later becoming classical types of temperament, instead of «temperament» he uses the word «constitution». At the same time Hippocrates took into account the influence of climatic

properties on the building of «humors». On the one hand, the efficient systematization of mental diseases was yet absent in the works of Hippocrates, for instance, melancholy was not only «long lasting fear and grief», but also «apoplexy and incoherent speech». On the other hand, the terminological attempts to distinguish the different grades of delirium were observed. The doctrine of Hippocrates influenced Plato's philosophical concept of disease. In mental disorders Plato suggested to distinguish the insanity in two categories: four types of «divine» insanity and the insanity «from human diseases». The disciples and sons of Hippocrates formed «dogmatic» School. The most prominent representative of «dogmatic» school, Diokles did not avoid the influence of Plato and Sicilian school, he located the mental diseases in the heart and besides the four principal humors considered «pneuma» also very important for the origin of the disease. The other prominent «dogmaticist», Praxagoras, turned to prehippocratic School of Alcmaeon and augmented the quantity of main «liquids» to eleven. With decline of Hellenistic freedom and Macedonian hegemony the center of medical art was replaced from the islands of Kos and Cnidus to Alexandria where the Schools of anatomists Gerophilos and Erasistratos, and also the School of «empiricists», the opposite trend to dogmatism, flourished. Empiricists (Philinos from Kos, Serapion from Alexandria) refused from the scientific foundation of diagnosis including anatomy and physiology and limited themselves to the observation of the disease and selection of means of treatment. The empiricists began to use the method of «epilogism» for the diagnostics: for instance, from the scar on the head of the insane patient the conclusion was made that the cause of the insanity was the head trauma.

**Key words:** the doctrine of disease in antiquity; Croton, Sicilian, Knidian, Koer medical schools, dogmatic school, school of empiricists, humoral theory, theory of principal properties, the doctrine of temperaments, Pythagoras, Alcmaeon, Empedocles, Hippocrates, Plato, Aristotle, Galen

**For citation:** N.Yu. Pyatnitskiy. The evolution of the theory of disease and mental disorders in antiquity: from Croton School to Alexandrian School. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2022; 3: 58–65.

Душевные болезни в культурах Месопотамии, Египта, Гомеровского периода Древней Греции объяснялись как ниспосланные богами или одержимость демонами, при этом в Древнем Египте и Вавилоне медицина того времени не была отделена от религиозного культа («жреческая» храмовая медицина), а в Древней Греции изначально была светской, с появлением лечебных храмов лишь в VII веке до н.э. [1].

Описание становления научного психиатрического знания в европейской медицине традиционно начиналось с эпохи Древней Греции. Так, В.А. Гиляровский [2] в отечественном учебнике психиатрии отмечал, что знаменитый древнегреческий врач Гиппократ считается «отцом медицины, и психиатрии тоже», а А.В. Снежневский [5] в «Руководстве по психиатрии» подчеркивал важность для понимания развития психиатрии в целом значения концептуальной борьбы между двумя древнегреческими медицинскими школами: Косской, к которой принадлежал Гиппократ (Гиппократ II Великий, о. Кос) и Книдской (город Книд находился неподалеку от о. Кос на материковой части Малой Азии, территории современной Турции).

Следует отметить, что в древней Греции, помимо Косской и Книдской, существовало еще несколько медицинских школ. Сведений о Родосской и Киренской школах медицины не сохранилось, но были известны также Кротонская (на территории Калабрии современной Италии) и Сицилийская (г. Агридженто). Сохранились сведения и о древнегреческих врачах, живших во времена Гиппократа, но не принадлежавших ни к одной из вышеназванных «школ»: Метоне Афинском, стремившимся объединить медицину с астрономией; Болосе, подчеркивающим «лечебные силы природы»; Диогоре из Мелоса, возражавшему против лечения опиумом и подвергнутого остракизму за атеизм [4].

Из древнегреческих философов наибольшее влияние на медицину оказал, как считает ряд исследователей [4, 7], Пифагор Самосский (VI-V век н.э.), который был не только философом, математиком, но и врачом. Пифагор не оставил после себя сочинений: его оккультное учение передавалось устно лишь избранным. Он основал в Кротоне религиозно-философскую школу («пифагорейцы») «закрытого типа» (так, например, новому ученику предстояло пять лет провести в молчании, только слушая старших), а открытия его учеников впоследствии приписывались самому Пифагору. Германский психиатр F. Meschede [7], называл знаменитого философа еще и «доцентом психиатрии», поскольку Пифагор в Кротоне читал открытые доклады по «диететике» и лечению души, о патологических последствиях пьянства, которое называл «ядом для души» и «подготовительной школой сумасшествия». Также ученики Пифагора сообщали о его утверждении, что

«душевные конституции и свойства характера наследуются: «наши диспозиции к хорошему и плохому передаются нам более от наших родителей и от основ нашей органической конституции, чем от нас самих». Пифагор строго различал аффекты и разум. Терапия Пифагора проводилась с акцентом на профилактике: подчеркивалась важность умеренного, здорового образа жизни, контроля над своими эмоциями. В лечении больных употребляли музыкотерапию: Пифагор предпочитал струнные инструменты, песнопения (по его учению, человеческая душа имела музыкально-числовую основу – как и весь мир), гимнастику и диету. Пифагор сам был убежденным вегетарианцем и нередко рекомендовал отказаться от мяса своим пациентам, но основной рекомендацией в диете был призыв соблюдать умеренность в еде и питье. Гневливым и раздражительным людям Пифагор советовал никогда в таком состоянии не принимать решений и не совершать никаких дел. Пифагорейцы стремились избегать отрицательных эмоций и находиться в «умеренно радостном состоянии». Пифагор, как утверждают современные отечественные авторы [8], умел классифицировать мелодии, применявшиеся для лечения, по болезням и имел «для каждого заболевания свой музыкальный рецепт». Были мелодии для утешения, против ярости, для уменьшения желания. Пифагор не приветствовал хирургические методы, а из лекарственных средств наружные предпочитал внутренним. Ученик Пифагора Филолаос (Philolaos) локализовал «человеческое» (разум) в головном мозге, «животное» – в сердце, «растительное» (рост) – в пупке и причинами болезней находил желчь, кровь и слизь, а воспаление связывал с накоплением слизи [4].

Предполагается, что известнейший представитель кротонской медицинской школы – Алкмеон Кротонский (VI-V век до н.э.), чьи взгляды известны по трем фрагментам из его сочинений («О природе»), с которых и начинаются его исследования письменные работы по медицине греческих авторов, и несколькими сохранившимися фрагментами о его учении из работ других древнегреческих философов и врачей [9-11], принадлежал либо философской школе пифагорейцев, либо ионической школе (хотя его и называли «отцом анатомии», существовало мнение, что он был лишь философом, но не врачом). Алкмеон выделял неограниченное количество противоположных свойств «первоначал» в человеческом организме: влажное – сухое, холодное и теплое, сладкое – горькое и т.п., и утверждал, что здоровье является результатом их равновесия («изономии»), а господство одного из них (monarchia, «единовластие») – болезнью. Излечение, по Алкмеону, происходит благодаря восстановлению равновесия: например, при преобладании «холодного» следует добавить «теплое», таким образом, он учил «противоположное лечить противо-



положным». Алкмеон Кротонский первым выделил головной мозг как центр понимания и орган восприятия и мышления.

Другой ученик Пифагора, Эмпедокл Сицилийский [12, 13], или Акрагантский, (V век до н.э.), врач, маг и философ, ограничил число основных свойств до четырех: холодное и теплое, сухое и влажное, они были присущи соответствующим четырем «первичным элементам»: воздуху, огню, земле и воде. Эмпедокл полагал, что объединение последних и создает человеческое тело; под воздействием сил Любви эти элементы соединяются (причем «подобное притягивается к подобному»), Вражды – распадаются («учение о силах» [4]). Равномерное смешивание этих веществ обуславливает здоровое состояние организма и поддерживает его теплоту, болезнь происходит за счет неправильного соотношения четырех элементов, при этом деятельность частей тела зависит также от особого «тонкого агента», «пневмы» (греч.), («эфир» - позднейший латинский термин), который входит в состав воздуха и поступает в организм через «поры» в коже. Согласно Эмпедоклу, дыхание осуществляется не только легкими, но и через кожу. Мышление, сознание, Эмпедокл [12] локализовал в крови, омывающей сердце, соответственно, его последователи (сицилийская школа) будут связывать душевные болезни с поражениями сердца. Позднее Аристотель [14], вслед за Эмпедоклом, также разместит разум в сердце, оставив за головным мозгом только «рефрижераторную» функцию, и будет использовать учение Эмпедокла о четырех основных элементах для объяснения разницы в темпераментах. Если ученик Пифагора врач Филолаос причиной болезней полагал желчь, кровь и слизь, то философ Анаксагор, современник Эмпедокла и учитель Перикла, утверждал, что причиной большинства острых заболеваний является желчь (в которой Анаксагор уже разделял черную и желтую), проникающая в кровь или органы.

Как подчеркивает М. Neuburger [4], в результате взаимного влияния древнегреческой философии и медицины еще до Гиппократова возникли две концепции происхождения болезни. Одна основывалась на количественных диспропорциях «элементарных свойств»: холода, тепла, сухости, влажности. Эта теория являлась результатом «натурфилософского» мировоззрения. Параллельно ей существовала вторая, объяснявшая болезни аномалиями «жидкостей тела»: крови, слизи, желчи. При этом шла речь о качественных изменениях жидкостей, перемещении их в иные места тела, вторая теория происхождения болезни содержала «гуморальные» идеи и являлась преимущественно отражением врачебного опыта (эмпиризма).

Книдская медицинская школа (возможно, самая древняя из вышеперечисленных греческих школ медицины, восходящая к VII веку до н.э.) известна по ряду работ, связываемых с книдскими авторами, входящими в состав «Гиппократова сборника» (прежде всего, это трактаты «О внутренних страданиях» и «О болезнях» [1]) и цитатам из работ Галена. Труды ее наиболее выдающегося представителя, старшего современника Гиппократова, Эврифона, до нас не дошли. Предполагается, что он мог быть если не одним из авторов работ книдской школы, входящих в состав *Corpus Hippocraticum*, то основным их вдохновителем [3, 4]; ссылками на Эврифона пользуются врачи римского периода античной медицины: Гален и Целиус Аврелианус. Считается, что Эврифон объяснял болезни недостаточным опорожнением и поднимающимися до головы избытками питания. Своим «учителем» он называл «время» [4]. Другой известный представитель книдской школы, Кте-

зий, был успешным придворным врачом персидского царя Кира, его исторические и географические записи дошли до нашего времени, но медицинская работа о лечебных свойствах морозника (*Helleborus*) не сохранилась.

Обобщающая критическая характеристика Книдской школы представлена в *Corpus Hippocraticum* [15] в работе автора Косской школы «О диете при острых болезнях», с большой вероятностью, она принадлежит самому Гиппократу [1, 4]: авторы книдских сентенций большее значение придают субъективным аномальным ощущениям больного, нежели данным объективного врачебного исследования; выделяют слишком большое число схематичных типов болезни по «несущественным» симптомам и «случайным» признакам; отдельные случаи без должной индивидуализации соотносятся с диагнозами; диетой пренебрегается и применяемые лекарственные средства немногочисленны и используются шаблонно. При нейтральной оценке работ книдских авторов из Гиппократова сборника можно говорить о стремлении книдских врачей с помощью гуморальной теории (в которой слизь и желчь играли главные роли [4, 16]) и анатомического мышления превратить местоположение болезненного процесса в локальную патологию, что соответствовало также предпочтению «местных» средств лечения (включая хирургические) – «локальная терапия». Книдские также исходили из того, что сходные симптомы могут вызываться различными патологическими процессами. Хотя стремление книдцев к точной диагностике при низком уровне анатомических и физиологических знаний при наукообразии теории могло вести к большим ошибкам, чем непредвзятый эмпиризм, следует отметить, что книдские врачи отличались и тщательным обследованием «у постели больного», применяли аускультацию при заболеваниях органов грудной клетки, были известны успехами в диагностике и лечении женских болезней. Предлагаемая ими терапия была более радикальной, чем выжидательной, и достаточно индивидуализированной. Книдские врачи отличались также широким использованием «аналогий»: параллелизацией телесных процессов с космическими, или их сопоставлением с явлениями животной или растительной жизни.

Косская школа медицины обладала широкой известностью уже в VI веке до н.э., об этом свидетельствует обращение за помощью к косским асклепиадам Небросу и его сыну Крисосу жрецов дельфийского оракула в 584 г. до н.э. Как и книдские, так и косские асклеиады обладали большой специальной библиотекой и богатой медицинской литературой.

Врачей косской школы медицины интересовал не столь диагноз, сколь судьба больного индивидуума, прогноз болезни. Если книдские стремились к образованию дифференцированных разнообразных типов болезни, то косские врачи посредством сходного прогноза старались объединить эти типы, особые симптомы могли говорить не о разных типах болезни, а лишь об ином течении и прогнозе болезни. В фокусе косских представлений о патологии и терапии было не «место» болезни, а общее состояние больного. Подход косской школы обладал определенным теоретическим преимуществом, поскольку в то время познание действительных патологических процессов, лежащих в основе болезни, было невозможно. Предположение исхода болезни эмпирическим путем по благоприятным и неблагоприятным симптомам оказывалось ближе к границам «истинной науки» [4]. С другой стороны, внимание к прогнозу болезни также естественным образом вытекало из пророческих высказываний жречески-храмовой медицины.

В рамках косской медицинской школы с присущей ей наблюдением за течением болезни сформировалось «учение о кризах» (в котором нельзя исключить и влияния «мистики чисел» Пифагора), «учение о критических днях»: временных соотношениях, по которым определяется поворот болезни к улучшению или ухудшению. Основными клиническими ориентирами были лихорадка и изменения в секреции или экскреции, связываемые с гуморальной теорией и, соответственно, с выделениями «материала болезни». Было выделено три стадии болезни: стадии «огрубления» жидкостей, кипения (зрелости) и кризиса (выделения или отложения материалов болезни).

Необходимо отметить, что в гиппократовом сборнике оказались представлены не только трактаты косских и книдских врачей, но и врачей сицилийской школы, ставивших акцент на развитии анатомии и физиологии. Так, например, трактат «О сердце» [15, С. 175-182], лучший анатомический трактат в сборнике, принадлежит врачу сицилийской школы [1, 4] (Известнейшими последователями Эмпедокла были Акрон, Павсаний и современник Платона Филистион из Локри).

Согласно иной точке зрения [6], между книдской и косской школами было мало различий в теоретических положениях, а борьба обуславливалась только конкуренцией. Одним из аргументов в пользу отсутствия принципиальных теоретических различий между школами может служить тот факт, что отличить манускрипты косских от книдских авторов в Гиппократовом сборнике при каждом пересмотре оказывалось очень затруднительно.

Самым знаменитым представителем косской школы медицины являлся Гиппократ (Гиппократ II Великий, 460-370 гг. до н.э.).

Оригинальных работ Гиппократа в *Corpus Hippocraticum* [15], по данным историков медицины и комментаторов его текста, включающих знаменитого Галена, оказалось немного: восемь [16] или, с большей определенностью, даже четыре [1, 17]: («Афоризмы», «Эпидемии» (I и III книги), «Прогностика», «О воздухах, водах и местностях»). В средневековой Западной Европе греческие рукописи не читали, в почете была литература на латинском, греческие тексты стали обильно поступать в Италию после падения Константинополя (XV век). Первый печатный перевод «Гиппократова сборника» на латинском появился только в XVI веке [1], с той поры учение Гиппократа возродилось в Европе, и сборник переиздавался несколько десятков раз, был переведен на основные европейские языки.

В работе «О воздухах, водах, местностях» Гиппократ [15, С. 275-306] делает предположение о возможности преобладания одного «телесного сока» в организме, обуславливающего тип человека с его предрасположенностью к определенным заболеваниям. При этом преобладание этого сока зависит от климатических особенностей местности, в которой человек проживает: ветров, воды, рельефа, и речь идет только о двух типах «соков»: слизи (флегме) и желчи. Так, согласно Гиппократу, у людей, живущих в городах, открытых теплым ветрам с юга и закрытых от северного ветра, в голове преобладает слизь, они плохо переносят употребление алкоголя, склонны к тяжелому похмельному синдрому; частым расстройством желудка. У живущих в городах, открытых северным ветрам и закрытых для южных, в желудках преобладает желчь, сами люди крепкие и сухие, они страдают частыми плевритами и острыми болезнями, нравы у них дикие, при этом они отличаются большей продолжительностью жизни. В городах, обращенных к востоку, внешний вид людей бывает цветущим

и свежим, люди по нраву лучше северян, у них болезней возникает меньше, и они протекают слабее; обитатели городов, обращенных к западу – самые нездоровые по климатическим причинам. Если связывать авторство другого трактата «О природе человека» с именем Гиппократа, то и здесь он говорит о возможности преобладания в человеческом организме одной жидкости: крови, флегмы или желчи (черной и желтой). При этом, как подчеркивает Е.В. Бачило [17], Гиппократ даже не употребляет названия темпераментов: холерик, флегматик, меланхолик, сангвиник. Е.В. Бачило [17], как и другой известный отечественный историк медицины, Т. С. Сорокина [18], пытаются утверждать, что учение о темпераментах с соответствующими названиями возникло позже, в Средневековье, тем более, как подчеркивает Е.В. Бачило [17], слово «сангвиник» имеет латинское, а не греческое происхождение. Однако, подобному радикальному «временному смещению» концепции темпераментов в Средневековье противоречат следующие данные. Гуморальная теория Книдской и Косской школы была несколько видоизменена уже Аристотелем [14]. Аристотель сделал акцент на состоянии крови, которая может быть различной по плотности, чистоте и теплоте. Так, согласно Аристотелю [14], более жидкая и холодная кровь свойственна наиболее умным животным. Те, у кого кровь горячая, чистая и жидкая, отличаются развитым мужеством и интеллектом. Животные с переизбытком воды в организме являются более робкими. Те же животные, которые отличаются избыточным количеством толстых волокон в крови (элемент «земли»), склонны к взрывам страстей и обладают «холерическим темпераментом»; Аристотель объясняет это тем, что гнев связан с теплотой, жаром, а твердые частицы дают больше тепла, чем жидкости, почему быки и кабаны бывают «холеричными и страстными». Таким образом, согласно Аристотелю, «характер крови влияет на темперамент и сенсорные способности животного». Подобные соотношения физических свойств и психических характеристик касаются не только крови, но и других жидкостей в теле. У самого Гиппократа – если полагаться на верность, в основном, образцового перевода с греческого (а не с латинского) языка проф. В.И. Руднева, - в третьей книге «Эпидемий» [15, С. 377] говорится следующее: «меланхолические и немного сангвинические комплекции ... поражены горячками, френитами и дизентерией, молодые люди флегматики ... тenezмами, желчные – продолжительным поносом и едким стулом». Таким образом, Гиппократ в этом труде перечисляет все «классические» четыре типа темперамента (но вместо «темперамента» пользуется термином «комплексия»). Различную подверженность темпераментов эпилепсии (не пользуясь лишь самим термином «темперамент») замечает и автор трактата «О священной болезни», принадлежащий к косской медицинской школе: эпилепсия «встречается у флегматиков, у желчных не бывает совсем». Название одной из работ Галена (II век н.э.) [19] «Об Обычаях души, являющихся следствием темпераментов тела» говорит само за себя. Ссылаясь в обосновании концепции темпераментов на своих предшественников: Гиппократа, Платона, Аристотеля, Гален [19] подчеркивает, что темперамент тела зависит и от возраста: «конституция подростков жаркая и сангвиническая, пожилых – мало сангвиническая и холодная». Гален [19], основываясь на учении Платона [20, 21], также, как и великий философ, подразделяет душу на три части: 1) рациональную, локализуемую в головном мозге, 2) «раздражительную» (содержанием которой являются «высшие» влечения: желания свободы, власти, победы, публичного уважения, славы) –

располагаемую Галеном вслед за Платоном в сердце, и 3) сладострастную (с ненасытными желаниями плотской любви, еды и питья), обитающую в печени. Телесный темперамент, по Галену, образовывается из смешения четырех основных свойств: теплого, холодного, влажного, сухого. Действия и силы души являются следствием характера такого смешения. Рациональная часть души отличается темпераментом мозга, раздражительная – темпераментом сердца, сладострастная – печени. Гален также излагает «гуморальную» концепцию происхождения психических болезней: «нас охватывает сумасшествие из-за увеличения желтой желчи в мозге, меланхолия – из-за увеличения в нем черной желчи, летаргия с последующей потерей памяти и интеллекта – из-за увеличения количества флегмы или какого-либо другого охлаждающего субстрата» (Гален тогда предполагал, что может существовать много темпераментов тела, обусловленных различными смесями основных свойств). При этом он отмечает, что употребление вина меняет темперамент тела и функции души (что в умеренном количестве бывает благотворным), но может заставить и «выйти душу из тела». Так и яды растений и животных способны умертвить, вызывая избыточное тепло или холод в организме человека. Увеличение влажности, согласно Галену, ведет к деменции, увеличение сухости – к улучшению интеллекта и возрастанию мудрости. Более того, даже «хорошими и плохими людьми бывают в зависимости от темперамента тела», а дети, «воспитываемые одними и теми же родителями и учителями», проявляют самые разные душевные свойства. Еще более углубленно Гален [24] разрабатывает «гуморальную» теорию темпераментов в работе «О естественных способностях». В своей концепции он уже большее внимание уделяет крови и отчетливо связывает четыре «сока» со свойствами основных элементов. По его теории, плохой темперамент разрушает правильный темперамент. Кровь продуцирует умеренное тепло, она «теплая и влажная»; желтая желчь – чрезмерное тепло, откуда происходит понятие «горячий темперамент» (подразумевающее уже психические свойства), сама желтая желчь – теплая и сухая. Свойство «сухости» желтой желчи Гален обосновывал тем, что она «на вид влажная, а, в принципе, сухая». Флегма является холодной и влажной, а черная желчь – холодной и сухой. Гален также прямо говорил о том, что четыре свойства: холодный, теплый, сухой, влажный, относятся и к проявлениям индивидуальности человека, т.е., являются свойствами его психики (например, «холодный» темперамент). Также он отметил возможность превалирования в темпераменте не одного, а комбинации двух свойств: теплого и сухого, холодного и сухого и т.п. В работе «О моих воззрениях» Гален [25] вместо приведенных выше гиппократовских четырех «комплексий» описал девять типов темперамента: четыре простых, четыре смешанных и один соразмерный. Простые темпераменты, согласно Галену, обусловлены доминированием одного из первичных элементов: тепла, холода, сухости или влажности; сложные – возникают в результате совместного доминирования холода и влажности, тепла и сухости, тепла и влажности, или холода и сухости. В соразмерном темпераменте ни один элемент не доминирует, они смешаны соразмерно (*mixta con temperamento*). Если у Гиппократов преобладание определенного «сока», в первую очередь, говорило о подверженности определенным болезням, а связь с психическими свойствами лишь намечалась («дикий нрав» у «сухих» жителей «Севера» с преобладанием желчи в желудке), то у Аристотеля [14] соотношение «гуморальных» свойств (особенностей крови) и психоэмо-

циональных особенностей выступает на первый план, хотя терминологически обозначается только «холерический темперамент». Гален, формулируя свою концепцию девяти типов темперамента, опирался, фактически, на учение Эмпедокла [12] о четырех свойствах основных элементов.

При этом мы не отрицаем, что окончательное формирование гуморальной концепции темпераментов с формулированием присущих им основных психических характеристик (выходящих за пределы психологического понимания элементарных свойств: теплый – холодный, сухой – влажный) могло произойти, как утверждает Е.В. Бачило [17], позже, в Средние Века, возможно, в Салернской школе [26] (XI–XII век), известен созданный этой школой в стихотворной форме [27] набор «классических» психических характеристик меланхоликов, сангвиников, флегматиков и холериков, но суть концепции была уже подробно изложена Галеном почти тысячелетием ранее.

Как подчеркивают С.А. Овсянников [28], Б.Д. Цыганков, С.А. Овсянников [29], Гиппократ в первой книге «Эпидемий» использует несколько различных греческих терминов, характеризующих разные степени «сумасшествия», или «бреда вообще» (парафронеин) [15, С. 361]: «парафронеин» – бред с галлюцинированием, «паралирейн» – бред, бессвязная речь, «паралигейн» – меньшая степень бреда, «заговариваться». С.А. Овсянников [28, 29] предполагает, что последний термин соответствует «паралогической» речи в современном понимании.

В знаменитых «Афоризмах» Гиппократ [15, С. 691–736] обращает внимание на значимость возраста больного для прогноза эпилепсии; отмечает, что эпилепсия, мания, меланхолия чаще развиваются весной и осенью, что френит (понятие, в древнегреческой медицине того времени обозначающее как лихорадочный делирий, так и собственно помешательство) и меланхолия при обострении геморроя проходят; рекомендует больным меланхолией «очищение снизу» (что предполагает лечение запоров), говорит о меньшей опасности «бреда со смехом» по сравнению с «серьезным бредом», называет «длительный страх и печаль» признаками меланхолии. Однако, бессвязную речь и апоплексию (параличи) конечностей Гиппократ также называет меланхолией и связывает с черной желчью, четких разграничений между манией и меланхолией Гиппократ не проводит (что отмечает еще V. Chiarugi [30], часто ссылающийся на Гиппократов в своем труде «О помешательстве»). Гиппократ в работе «О воздухах, водах и местностях» упоминает и «скифскую болезнь» (в современном понимании транссексуализм), и состояния опьянения с похмельным синдромом. Важно отметить, что Гиппократ уже отличал «меланхолическую» комплекцию («гуморальный» тип) и меланхолию как болезнь.

Как крупнейший представитель косской школы, Гиппократ большое значение придавал прогностическим признакам болезни, ее индивидуальной картине, призывал не умножать диагнозы за счет второстепенных симптомов. Он ставил акцент на синтетическом мышлении врача и полагался на «лечебные силы природы», имея в виду некие «нематериальные» характеристики жизни [4, 31], согласно Гиппократу, природа сама излечивает многие заболевания без активного вмешательства со стороны врача. Последняя идея несла в себе ростки витализма, и для главного представителя витализма XVIII века G.E. Stahl [32, 33] Гиппократ закономерно являлся основным авторитетом и постоянным источником для цитирования.

Влияние великого Гиппократов на современную ему греческую медицину продолжалось недолго после его смерти. O. von Boltensern [34] объяснял это тем, что «греческому



духу был присущ не столько естественнонаучный, сколько теоретически-философский образ мышления». Исследования древнегреческих врачей после Гиппократов стали более спекулятивными, что заметно уже по ряду работ из Гиппократового сборника. Клиническое мышление и практические принципы великого косского врача стали подменяться натурфилософскими идеями и физиологически-патологическими теоремами других школ [4]. Ученики Гиппократов, его сыновья и внуки сформировали «догматическую» школу («догматиками» называл их Гален и другие эллинистические авторы). Так, Полибий догматически формулировал гуморальную патологию, сыновья и внуки Гиппократов (Аполлоний и Дексипп) занимались теоретической рефлексией, что придавало греческой медицине IV века до н.э. спекулятивный оттенок. Из работ представителей догматической школы сохранились лишь цитаты и фрагменты. Фессалос, сын Гиппократов и личный врач македонского царя Архелаоса, причины всех болезней находил в избытке желчи и слизи, также полагал и другой «догматик», Дексипп.

В это же время великий философ Платон (427-347 гг. до н.э.) [21, 35] создает свое учение о болезни, в котором отражаются предшествующие натурфилософские теории Пифагора, Эмпедокла, Анаксагора, Гераклита, а также учение Гиппократов. Патологической основой для болезней, согласно Платону, является недостаток, избыток или «гетеротопия» (измененная локализация) пневмы, желчи или слизи; или же диспропорциональное соотношение четырех элементов (огонь, воздух, вода, земля). Так, например, эпилепсия обуславливается смещением слизи и черной желчи, а четыре типа лихорадки объясняются преобладанием одного из элементов (континуальная лихорадка обуславливается огнем, четырехдневная – землей и пр.). Оригинальным выглядит подход Платона [35] к душевным расстройствам. Так, «неистовство» он делит на «божественное», подразделяемое им на четыре типа в зависимости от ниспославшего его бога (Аполлон, Дионис, Музы, Афродита), так что любовь, прорицание и творческий порыв оказываются «божественными» отклонениями от нормы; и «обусловленное человеческими болезнями».

Наряду с влиянием косской школы (Гиппократ) в учении о болезни Платона очевидно влияние сицилийской школы (Эмпедокл, Филистион из Локри). Как считают некоторые исследователи [4], Филистион, оставаясь верным основам учения Эмпедокла, способствовал слиянию доктрин сицилийской школы с косскими и книдскими. В частности, Хрисипп из Книды, сопровождавший Филистиона в путешествиях, стал решительным сторонником пневматического направления в патологии (он полагал, что мозг и сердце наполнены «пневмой»). Крупнейший представитель школы Гиппократов в IV веке до н.э., Диокл из Каристоса, которого называли вторым по величии после Гиппократов, судя по сохранившимся фрагментам, также не избежал влияния Платона и сицилийской школы. Диокл отдельное внимание оказал анатомии, его секции животных не имели аналогов в греческой медицине со времен Алкмеона Кротонского. Вместилищем души Диокл, подобно сицилийской школе, полагал заполненное «пневмой» сердце, соответственно, он ошибочно локализовал в сердце и душевные болезни. Так, например, по Диоклу, меланхолия развивается благодаря скоплению черной желчи в сердце, эпилепсия – скоплению слизи в аорте. Согласно Диоклу, посредством дыхания, служащего также «охлаждению» сердца, пневма обновляется и распространяется с кровью по сосудам до мозга и других частей тела. В целом, Диокл пытался на основе анатомо-фи-

зиологических сведений установить каузальные связи между симптомами и локализацией болезни. При этом, как и Гиппократ, он исходил из того, что без учета общего состояния вылечить локальное страдание невозможно. М. Neuburger [4] оценивал учение о патологии у Диокла как компромисс между косской и сицилийской школой: для возникновения болезни решающими были два фактора – пневма и «основные жидкости» (кровь, слизь, желтая и черная желчь). Другой крупнейший представитель «догматической» школы – Праксагор Косский, расцвет врачебной деятельности которого приходился на 340-320 гг. до н.э., уже четко отличал артерии от вен на основе того, что первые наполнены лишь воздухом, а вены – кровью, и утверждал, что нервы – носители ощущений – отходят от сердца. Заслугой Праксагора является его внимание к характеру пульса как к ценному диагностическому признаку (он говорил о пульсе по типу «биения молотка» и по типу «дрожания»). Хотя в основах патологии Праксагор стоял на позициях косской школы, он обратился к догиппократовскому учению Алкмеона (Кротонская школа), и вместо четырех «догматических» главных жидкостей выделил одиннадцать, которые, в зависимости от консистенции, цвета и вкуса, получили определение «сладкое», «кислое», «соленое», «горькое», «стекловидное», «яично-желтое» и пр. Индивидуальные черты больного, важность которых выделял Гиппократ, из учения догматиков исчезли.

Расцвет «догматической» школы совпал с закатом эллинской свободы и македонской гегемонией. Под влиянием кардинальных политических изменений центр врачебного искусства с Коса и Книдоса переместился в Александрию, столицу империи Птолемеев. Александрия обладала всеми средствами для того, чтобы медицинские традиции Коса и Книдоса могли развиваться в заданном Аристотелем направлении систематического исследования. Испытала подъем анатомия, поскольку в тот период в Александрии было разрешено препарировать человеческие трупы (преступников). Самыми выдающимися врачами начала александрийской эпохи – при практически полной потере всей медицинской литературы того периода – считаются Герофил из Халкидона (III век до н.э., или 335-280 г. до н.э.), ученик Праксагора и Хрисиппа, из многочисленных сочинений которого сохранились лишь отдельные фрагменты, и Эразистрат из Юлиса (род. в 304 г. до н.э. на о. Кеос). Оба стали основателями отдельных школ: «герофиликов» и «эразистратиков». Герофил полагал IV желудочек головного мозга вместилищем души, установил, что нервы отходят от головного и спинного мозга, и рассматривал их как инструмент ощущения и воли. Согласно Герофилу, деятельность организма осуществляли четыре силы: питающая, расположенная в печени, согревающая – локализованная в сердце, чувствующая – в нервах, и мыслящая – в головном мозге. Герофил развивал учение о пульсе Праксагора, выделил в нем четыре фазы: систолу, диастолу и интервалы между ними.

Эразистрат различил чувствительные и двигательные нервы и установил связь между богатством извилин головного мозга человека и высотой его интеллекта по сравнению с устройством мозга животных. Душа, согласно Эразистрату, находилась в мозжечке. Основу деятельности организма составляла кровь, движущаяся по венам, и пневма, являющаяся носителем энергии. Эразистрат различал два вида пневмы: «жизненную пневму», движущуюся по артериям и регулируюшую вегетативные процессы в организме, и «душевную пневму», попадающую в мозг и по путям нервной системы регулируюшую движения и ощущения. Недостатком анатомических исследова-

ний Эрастрата явилось, однако, его мнение о том, что некоторые органы человеческого тела: селезенка, желчный пузырь – являются бесполезными. Другим нововведением Эрастрата был отход от традиционной «гуморальной теории» патологии косской школы. Вместо этого он обратился к догиппократовским временам книдской школы, некоторые идеи которой, впрочем, были представлены и в гиппократовском сборнике. Положение о том, что болезнь развивается по причине избыточного питания или его недостаточной переработки принадлежало, в частности, и Эврифону. Второе положение – об аномальном скоплении веществ в неполюженном месте организма (*Error loci*) – также встречается в работах книдских авторов гиппократова сборника, как и третье положение – тенденция определять симптомы и болезни «локальной диагностикой». Приученный мыслить анатомически, Эрастрат склонялся к идеям «солидарной патологии»: расположению болезни на плотных частях человеческого организма. Идеи солидарной патологии встречаются уже в гиппократовском сборнике, в работе книдского автора «О местах в человеке» [4, 37]. Согласно Эрастрату, самая частая причина явлений болезни – переполнение сосудов материалами питания («плетора»), с последующим разрывом стенок вен и поступление крови через синанастомозы в артерии.

Попытка научного обоснования врачебного искусства вызвала противоборствующее «догматизму» «эмпирическое» движение, и в Александрии, вслед за школами Герофила и Эрастрата, образовалась третья школа – «эмпириков». «Эмпирики» ограничили задачи медицины только практическими целями, они отказались от попыток научного обоснования медицины с привлечением вспомогательных дисциплин (в особенности, анатомии, мотивируя это тем, что части мертвого тела ведут себя совсем иначе, чем живого), пренебрегали поисками первичной причины болезни, полагали излишними философию и физиологию и ограничились наблюдением за болезнью и выбором средств лечения, тем более, что появились сведения о новых разнообразных «восточных» лекарственных средствах. Позицию эмпирической школы емко характеризует цитата из Авла Корнелия Цельса [36]: «дело не в том, что вызывает болезни, а в том, что уничтожает болезнь». Отказу от глубокого каузального обоснования болезни в медицине способствовал также исходящий от софистов скептицизм (Пиррон), распространявшийся в философских школах (Аркесилай, глава Академии Платона в III веке до н.э.; Карнеад, развивавший положение о невозможности познания веком позже Аркесилая). Впоследствии наблюдалось даже слияние скептицизма с эмпиризмом (Секст Эмпирик, время расцвета 190-200 гг. н.э.). Элементы эмпиризма встречаются уже у Герофила (опытная терапия, полипрагмазия) и Эрастрата (отказ от изучения физиологии) [4]. Собственно основателями «эмпиризма» считаются Филинос из Коса (250 г. до н.э.), ученик Герофила; Серапион из Александрии (220 г. до н.э.); и Глаукис из Тароса (170 г. до н.э.). С одной стороны, «эмпирики», следуя заветам школы Гиппократова, занимались тщательным клиническим наблюдением и назначали терапию «по опыту у постели больного». С другой стороны, от истинного «гиппократизма», к которому они якобы «вернулись», их отличало то, что от отдельных наблюдений они не следовали к общим закономерностям, не стремились выяснить этиологию и онтологию симптомокомплексов и начинали лечение, ориентированное не на индивидуальные особенности больного, а шаблонно предписанное для «схемы болезни». Они основывались на собственном наблюдении, ввиду ограниченности отдельного опыта обращались к

чужим наблюдениям, если же новый случай болезни не соответствовал собственному и чужому опыту, то выбирали средство лечения или по схожести симптомов болезни, или по соответствующему месту поражения тела («аналогии» с другими случаями). Позже Менодотос из Никомедии добавил к образу мыслей «эмпириков» метод «эпилогизма»: из очевидных явлений позволяющий вывести непосредственную причину [4, 34, 37]. Так, например, из шрама на голове помешанного делался вывод, что причина помешательства – повреждение головы.

Определенных успехов школа «эмпириков» добилась в области симптоматологии, фармакологии и хирургии. Пика своего расцвета она достигла при Гераклиде из Тараса (начало I века до н.э.).

В лечении «эмпирики» отличались от «догматиков» тем, что против каждой болезни предлагали сразу несколько средств («полипрагмазия») [34]. «Догматики» же опирались на анатомию и руководствовались принципом «от ясного к неясному», они полагали, что диагноз можно поставить не столь эмпирическим, как рациональным путем. Некоторые исследователи [31, 36, 39] полагали, что основная «концептуальная» борьба в античной медицине происходила именно между школой «догматиков» и «эмпириков», в основе учения «догматиков» лежала «гуморальная теория», элементарные свойства первичных элементов и понятие оздоравливающих «природных сил».

Александрийская школа просуществовала довольно долго, сам Гален, которого можно было отнести к «эклетику», являлся ее представителем, она закончила свое существование лишь с завоеванием арабами Египта.

#### Список литературы

1. Карпов В.П. Гиппократ и гиппократов сборник. В кн.: Гиппократ. Избранные книги. (Перевод с греческого проф. В.И. Руднева). (Редакция, вступительные статьи и примечания проф. В.П. Карпова). Москва: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936. С. 9 – 81.  
[Karpov V.P. Gippokrat i gippokratov sbornik [Hippocrates and Hippocrates collection]. V kn.: Gippokrat [Hippocrates]. Izbrannye knigi [Selected books]. (Perevod s grecheskogo prof. V.I. Rudneva [translated from Greek by V.I. Rudnev]). (Redakcija, vstupitel'nye stat'i i primechanija prof. V.P. Karpova). Moskva: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoi i medicinskoj literatury [Moscow: State Publishing House of biological and medical literature], 1936. S. 9 – 81. (in Russ.)]
2. Гиляровский В.А. Психиатрия. Руководство для врачей. Четвертое издание, исправленное и дополненное. Москва: Государственное издательство медицинской литературы Медгиз, 1954.  
[Giljarovskij V.A. Psihijatija. Rukovodstvo dlja vrachej [Psychiatry. Handbook for doctors] Chetvertoe izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe [Forth edition, revised and supplemented]. Moskva: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury [Moscow: State Publishing House of medical literature] Medgiz, 1954. (in Russ.)]
3. Daremberg Ch. Etat de la Medicine entre Homer et Hippocrate. Anatomie, Physiologie, Pathologie, Medicine Militaire, Histoire des Ecoles medicales. Paris: Librairie academique, Didier et Ce., 1869.
4. Neuburger M. Geschichte der Medizin. Zwei Baende. I. Band. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1906.
5. Снежневский А.В. Общая психиатрия. В кн.: Руководство по психиатрии (под ред. А.В. Снежневского). В 2-х томах. Том 1. Москва: «Медицина», 1963. С. 5 – 15.  
[Snezhnenskij A.V. Obshhaja psihijatija [General Psychiatry]. V kn.: Rukovodstvo po psihiatrii [Handbook of Psychiatry] (pod red. A.V. Snezhnevskogo). V 2-h tomah. Tom 1. Moskva: «Medicina» [Moscow, Medicine], 1963. S. 5 – 15. (in Russ.)]
6. Prioreschi P, Babin D. Kos et Knidos. Histoire des sciences medicales 1995; 29(4):317-324.
7. Meschede F. Ueber den Entwicklungsgang der Psychiatrie und ueber die Bedeutung des psychiatrischen Unterrichts fuer die wissenschaftliche und praktische Ausbildung der Aerzte. Antrittsvorlesung gehalten bei Eroeffnung der neubegrueudeten psychiatrischen Universitaetsklinik zu Koenigsberg am 29. Oktober 1892. Leipzig: Verlag von Georg Thieme, 1895.
8. Кошелев В.П., Адаменко А.М., Шпанка А.В. Пифагор: от здорового образа жизни до основ медицины. Медицинское образование и профессиональное развитие 2014; 2(16): 61-67.  
[Koshelev V.P., Adamenko A.M., Shpanka A.V. Pifagor: ot zdorovogo obraza zhizni do osnov mediciny. [Pithagoras: from the healthy mode of life to the

- basics of medicine] Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie [Medical education and professional development] 2014; 2(16): 61-67. (in Russ.)
9. Codellas P.S. Alcmaeon of Croton: His life, work, and fragments. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1932 May; 25(7): 1041-1046.
  10. Debernardi A., Sala E., D'Aliberti G., Talamonti G., Franchini A.F., Collice M. Alcmaeon of Croton. Neurosurgery 2010 Feb; 66(2):247-252. DOI: 10.1227/01.NEU.0000363193.24806.02
  11. Santacroce L., Charitos I.A., Topi S., Bottalico L. The Alcmaeon's School of Croton: Philosophy and Science. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2019 Feb 15; 7(3): 500-503. DOI: 10.3889/oamjms.2019.072
  12. Эмпедокл. Отрывки поэмы «О природе». Стихотворный перевод фрагментов. В кн.: Якубанис Г. Эмпедокл: философ, врач и чародей. Данные для его понимания и оценки. Гердерлин Ф. Смерть Эмпедокла: Драма / Перевод Я.Э. Голосовкера. Киев: СИНТО, 1994. С. 71-81. [Jempedokl [Empedocles]. Otryvki pojemy «O prirode» [Passages of the poem «About nature»]. Stihotvornyj perevod fragmentov [Expressed in verse translation of the fragments]. V kn.: Jakubanis G. Jempedokl: filosof, vrach i charodej. Danne dlja ego ponimaniya i ocenki. Gerderlin F. Smert' Jempedokla: Drama/ Perevod Ja. Je. Golosovkera. Kiev: SINTO, 1994. S. 71-81. (in Russ.)]
  13. Эмпедокл. Отрывки из «Очищений». Стихотворный перевод фрагментов. В кн.: Якубанис Г. Эмпедокл: философ, врач и чародей. Данные для его понимания и оценки. Гельдерлин Ф. Смерть Эмпедокла: Драма / Перевод Я.Э. Голосовкера. Киев: СИНТО, 1994. С. 82-85. [Jempedokl [Empedocles]. Otryvki iz «Ochishhenij» [Passages from «Purgations»]. Stihotvornyj perevod fragmentov [Expressed in verse translation of the fragments]. V kn.: Jakubanis G. Jempedokl: filosof, vrach i charodej. Danne dlja ego ponimaniya i ocenki. Gel'derlin F. Smert' Jempedokla: Drama/ Perevod Ja. Je. Golosovkera. Kiev: SINTO, 1994. S. 82-85. (in Russ.)]
  14. Aristotle. Parts of Animals. In: The complete works of Aristotle. The revised Oxford translation. One Volume Digital Edition. Edited by Jonathan Barnes. Translated by W. Ogle. Sixth Printing with corrections. Princeton, New Jersey, USA: Princeton / Bolling Series LXXI 2, Princeton University Press, 1995. P. 2176-2374.
  15. Гиппократ. Избранные книги. (Перевод с греческого проф. В.И. Руднева). (Редакция, вступительные статьи и примечания проф. В.П. Карпова). Москва: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1936. [Gippokrat [Hippocrates]. Izbrannye knigi [Selected books]. (Perevod s grecheskogo prof. V.I. Rudneva ) [translated from Greek by V.I.Rudnev]). (Redakcija, vstupil'nye stat'i i primechanija prof. V.P. Karpova). Moskva: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoj i medicinskoj literatury [Moscow: State Publishing House of biological and medical literature], 1936. (in Russ.)].
  16. Боннар А. [Bonnard A.] Греческая цивилизация. Том 2. От Антигоны до Сократа. Москва: Издательство Иностранной Литературы, 1958. [Bonnard A. Grecheskaja civilizacija [Greek civilization]. Tom 2. Ot Antigony do Sokrata. Moskva: Izdatel'stvo Inostrannoj Literatury [Moscow: Publishing House of Foreign Literature], 1958. (in Russ.)]
  17. Бачило Е.В. История медицины: конспект лекций. Москва: Издательский дом «Эксмо», 2007. [Bachilo E.V. Istorija mediciny: konspekt lekcij [History of medicine: outline of lectures]. Moskva: Izdatel'skij dom «Eksmo», 2007. (in Russ.)]
  18. Сорокина Т.С. История медицины. 4-е издание. Москва: Издательский центр «Академия», 2008. [Sorokina T.S. Istorija mediciny [History of medicine]. 4-e izdanie [4-th edition]. Moskva: Izdatel'skij centr «Akademija», 2008. (in Russ.)]
  19. Galen. Que les moeurs de l'ame sont la consequence des temperaments du corps. Dans: Oeuvres anatomiques, physiologiques et medicales de Galen. (Traduit sur les texts imprimes et manuscrits par Ch. Daremberg). Tome Premier. A Paris: Chez J.B. Bailliere, 1854. P. 47-110.
  20. Платон. Государство (пер. А. Н. Егунова). В кн.: Платон. Собрание сочинений в четырех томах (Общая редакция А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи). Том 3. Москва: Российская Академия Наук, Институт Философии, Издательство «Мысль», 1994. С. 79 – 420. [Platon [Plato]. Gosudarstvo [Republic] (per. A. N. Egunova). V kn.: Platon. Sobranie sochinenij v chetyreh tomah [Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi]. Tom 3. Moskva: Rossijskaja Akademija Nauk, Institut Filosofii, Izdatel'stvo «Mysl'», 1994. S. 79 – 420. (in Russ.)]
  21. Платон. Тимей (пер. С.С. Аверинцева). В кн.: Платон. Собрание сочинений в четырех томах (Общая редакция А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи). – Москва. – Российская Академия Наук, Институт Философии, Издательство «Мысль». – Том 3. – 1994. – С. 421-500. [Platon [Plato]. Timej [Timaeus] (per. S.S. Averinceva). V kn.: Platon [Plato]. Sobranie sochinenij v chetyreh tomah [Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi]. Tom 3. Moskva: Rossijskaja Akademija Nauk, Institut Filosofii, Izdatel'stvo «Mysl'». 1994. S. 421-500. (in Russ.)]
  22. Briggs R., Rinaldi D. O sujeito psicotico e a funcao do delirio. Rev. Latinoam. Psicopat. Fund. Sao Paulo, Set. 2014; 17(3): 416-430. DOI: 10.1590/1415-4714.2014v17n3p416-3
  23. Caelii Aureliani, siccensis, Medici vetusti, Secta Methodici. De Morbis acutis @ Chronicis. Libri VIII. Editio prima Veneta. Venetiis: Typis Francisci Storti Superiorum Permissu, ac Privilegio. M.DCC.LVIII [1758].
  24. Galen. Des facultes naturelles. Dans: Oeuvres anatomiques, physiologiques et medicales de Galen. (Traduit sur les texts imprimes et manuscrits par Ch. Daremberg). Tome II. A Paris: Chez J. B. Bailliere, 1856. P. 212-320.
  25. Гален. О моих воззрениях. (Перевод и примечание Е.В. Афонасина). СХОАН 2016. Vol. 10. № 1. С. 286-306. [Galen. O moih vozzrenijah [About my views]. (Perevod i primechanie E.V. Afonasina). СХОАН 2016. Vol. 10. № 1. S. 286-306. (in Russ.)]
  26. Каннабих Ю.В. История психиатрии. Ленинград: Государственное медицинское издательство, 1928. [Kannabih Ju.V. Istorija psichiatrii [History of Psychiatry]. Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo, 1928. (in Russ.)]
  27. Lecole de Salerno. Quatrieme Partie. Physiologie. Dans: L'ecole de Salerno (Traduction en vers Francais par Ch. Meaux Saint-Marc avec le text Latin. Precede d' une introduction par le docteur Ch. Daremberg et suivie de commentaries avec figures). Paris: Librairie J.-B. Bailliere et fils, MDCCCLXXX [1880]. P. 165 - 179.
  28. Овсянников С.А. История и эпистемология пограничной психиатрии. Москва: Альпари, 1995. [Ovsjannikov S.A. Istorija i jepistemologija pograničnoj psichiatrii [History and epistemology of borderline Psychiatry]. Moskva: Al'pari, 1995. (in Russ.)]
  29. Цыганков Б.Д., Овсянников С.А. Психиатрия. Руководство для врачей. Москва: Издательская группа «Геотар-Медиа», 2011. [Cyganov B.D., Ovsjannikov S.A. Psichiatrija. Rukovodstvo dlja vrachej [Psychiatry. Handbook for doctors]. Moskva: Izdatel'skaja gruppa «Geotar-Media», 2011. (in Russ.)]
  30. Chiarugi V. (Della Pazzia in Genere e in Specie con Una Centuria di Osservazioni. 3 volumes. Florence: Carlieri; 1793-1794) Abhandlung ueber den Wahnsinn ueberhaupt und insbesondere, nebst einer Centurie von Beobachtungen. (Eine freie Uebersetzung aus dem Italianischen) Erster Teil. Ueber den Wahnsinn ueberhaupt. Leipzig: Georg David Meyer, 1795.
  31. Riese W. Introduction. In: Galen. On the passions and errors of the soul. (Translated by P.W. Harkins, with an introduction and interpretation of W. Riese), Ohio State University Press, 1963. P. 1-21.
  32. Stahl G.E. De Motu Tonico Vitali, etc. (1692-1702 in Latin, Halle) Du mouvement general vital et du mouvement particulier du sang qui en provient. Dissertation epistolaire (avec commentaire) Argument et Notes du Traducteur, le Dr Th. Blondin. Dans: Oeuvres medico-philosophiques et pratiques de G.E. Stahl. Traduites et commentes par T. Blondin. Tome VI. Paris: J.B. Bailliere et fils, Libraires de l'Academie imperial de Medicine, 1864. P. 475-548.
  33. Пятницкий Н.Ю. К истокам понятия рефлекса в медицине: «витализм» и «прототипические пропорции» темпераментов в концепции Г.Е. Стаhl. Психическое здоровье 2021; (8): 50-61. DOI: 10.25557/2074-014X.2021.08.50-61 [Pyatnitskiy N.Yu. To the origins of the notion of reflex in medicine: «Vitalism» and «prototypical proportions» of temperaments in G.E. Stahl's concept. Psikhicheskoye Zdorovie [Mental Health] 2021; (8): 50-61. DOI: 10.25557/2074-014X.2021.08.50-61 (in Russ.)]
  34. von Boltenstern O. Die neuere Geschichte der Medizin. Kurz dargestellt. Leipzig: Druck und Verlag von C.G. Naumann, 1899.
  35. Платон. Федр (Перевод А.Н. Егунова). В кн.: Платон. Собрание сочинений в четырех томах (Общая редакция А.Ф. Лосева, В.Ф. Асмуса, А.А. Тахо-Годи). Том II. Москва: Российская Академия Наук, Институт Философии, Издательство «Мысль», 1993. С.135 – 191. [Platon [Plato]. Fedr [Phaedrus] (Perevod A.N. Egunova). V kn.: Platon [Plato]. Sobranie sochinenij v chetyreh tomah [Obshhaja redakcija A.F. Loseva, V.F. Asmusa, A.A. Taho-Godi]. Tom II. Moskva: Rossijskaja Akademija Nauk, Institut Filosofii, Izdatel'stvo «Mysl'», 1993. S.135 – 191. (in Russ.)].
  36. Цельс, Авл Корнелий. О медицине (перевод Ю.Ф. Шульца, под ред. В.Н. Терновского и Ю.Ф. Шульца). Москва: Медицинская книга, 1959. [Cel's, Avl Kornelij [Celsus, Aulus Cornelius]. O medicine (perevod Ju.F. Shul'ca, pod red. V.N. Ternovskogo i Ju.F. Shul'ca). Moskva: Medicinskaja kniga, 1959. (in Russ.)]
  37. Fuchs R. Geschichte der Heilkunde bei den Griechen. In: Handbuch der Geschichte der Medizin. (Begrundet von Th. Puschmann, herausgegeben von M. Neuburger, J. Pagel). Erster Band. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1902. S. 153 – 402.
  38. Hirschel B. Compendium der Geschichte der Medizin von der Uhrzeiten bis auf die Gegenwart. Mit besonderer Beruecksichtigung der Neuzeit und der Wiener Schule. Zweite umgearbeitete und vermehrte Auflage. Wien: Wilhelm Braumuller, 1862.
  39. Daremberg Ch. Introduction. Dans: L'ecole de Salerne. (Traduction en vers Francaise par Ch. Maeux Saint-Marc avec le Text latin). Paris: Librairie J.-B. Bailliere et fils, MDCCCLXXX [1880]. P. 3-49.

**Информация об авторе**

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, E-mail: piatnits09@mail.ru

**Information about the author**

Nikolay Yu. Pyatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading scientific worker of Medical Psychology Department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-2413-8544  
E-mail: piatnits09@mail.ru

**Автор для корреспонденции / Corresponding author**

Пятницкий Николай Юрьевич /Nikolay Yu. Pyatnitskiy  
E-mail: piatnits09@mail.ru



# Деперсонализация и сенестопатии – что о них должен знать психиатр

П.В.Морозов

Кафедра психиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

*Рецензия на монографию Н.Ю. Пятницкого «Деперсонализационные и сенестопатические феномены (эволюция концепций: от J. Reil – до E. Dupre и K. Haug). Москва: РУСАЙНС, 2022, 156 С.*

## Depersonalization and senestopathies - what a psychiatrist should know about them

P.V. Morozov

Department of Psychiatry, FDPO Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov

*Review of the monograph by N.Yu. Pyatnitsky "Depersonalization and Senestopathic Phenomena (Evolution of Concepts: from J. Reil to E. Dupre and K. Haug). Moscow: RUSAINS, 2022, 156 p.*

Если в отечественной и зарубежной литературе уже привелись сведения, что немецкий врач J. Reil, известный отечественному читателю как автор термина «психиатрия», явился на рубеже XVIII-XIX века и автором концепции «общего чувства», или «сенестезии», то представленная в монографии Н.Ю. Пятницкого концепция расстройств самосознания J. Reil в отечественной и современной зарубежной психиатрической литературе анализируется впервые. Автор монографии обоснованно разделяет понятие «деперсонализации» - как описание переживаний особого характера «отчуждения Я и окружающего мира» - от соответствующего термина, введенного в психиатрическую литературу существенно позднее (1898) французским психологом L. Dugas. Психопатологически подробное описание критериев расстройств самосознания и особой формы расстройства самосознания, обозначенной позднее «деперсонализацией», автор монографии обнаруживает уже в работе J. Reil 1803 года «Рапсодии о применении психического метода лечения», и устанавливает их примерное соответствие выделенным веком позднее так называемым «формальным» критериям сознания личности К. Jaspers (1913).

Н.Ю. Пятницкому также удалось установить, что первое упоминание термина «деперсонализация» в дневниках швейцарского философа Н.-Ф. Amiel относилось к переживанию воздействия музыки на психику человека, а не к сознательной установке автора дневников при наблюдении окружающего мира, как представляют современные американские исследователи феномена деперсонализации.

Первая глава монографии посвящена анализу клинических описаний «церебро-кардиальной невропатии» французского отоларинголога M. Krishaber (1873), работа Krishaber считается первым систематизированным клиническим исследованием деперсонализационных расстройств (проведенным еще до введения термина «деперсонализация»). «Сенсорная» теория происхождения переживаний «чуждости» Я и окружающего мира M. Krishaber была поддержана французскими исследователями Н. Taine и Th. Ribot (философом и психологом, соответственно) и известным американским психологом W. James. Анализ концепции W. James автор монографии проводит, обращаясь непосредственно к концепциям самосознания И. Канта и Д. Юма.

Во второй главе Н.Ю. Пятницкий анализирует «эмоциональные» концепции деперсонализации L. Dugas и P. Janet и дает описание психастенической личности, по концепции P. Janet являющейся предрасположенной к деперсонализационным расстройствам. В третьей главе анализируется как персонализированное описание российской пациентки, послужившей для пражского психиатра M. Loewy основой для оригинальной концепции эмоционального происхождения деперсонализации, так и различное понимание «чувства» и «самосознания» в концепциях психологов и психиатров и, в особенности, в работах E. Краепелина.

В четвертой, пятой и шестой главах монографии последовательно и эпистемологически тщательно исследуется формирование термина и понятия «сенестопатии» E. Dupre, P. Camus, уходящее корнями в концепцию «чувства в общем смысле» знаменитого швейцарского физиолога A. von Haller, которую немецкий врач и психиатр J. Reil со своим учеником Ch. Huebner преобразовал в концепцию «общего чувства», нашедшую отражение как в работах немецкоязычных (J. Heinroth, E. von Feuchtersleben, W. Griesinger), так и отечественных психиатров (А.Ф. Солнцев, П.Бутковский). Позже, во второй половине XIX века концепция общего чувства, или сенестезии (коэнестезии), благодаря усилиям Th. Ribot была внедрена во французскую психологию и психиатрию и преобразована в «сенестезиопатию» G. Denu, P. Camus. При этом французский отолог P. Bonnier, пользуясь понятием «чувство пространства», выделенным отечественным физиологом И.Ф. Ционом, отвергал понятие сенестезии и сенестезиопатии, вместо которых ввел понятие «асхематии», расстройства «схемы тела». Концепция P. Bonnier и дифференцированный подход к расстройствам телесной чувствительности английских неврологов Н. Head, G. Holmes (1911) привели к тому, что в англосаксонской психиатрии, за редким исключением, не стали выделяться сенестезические расстройства. Во французской же психопатологии E. Dupre, P. Camus (1907) были не готовы отказаться от концепции «общего чувства» и ввели понятие «сенестопатии» для расстройств сферы общей чувствительности.

Заключительная глава монографии Н.Ю. Пятницкого посвящена анализу концепции деперсонализации K. Haug, в котором раскрываются не только известное подразделение деперсонализации на «дефектную» и «функциональную», но и на развернутую и абортивную, рефлексивную и интуитивную, а также обсуждаются сложные вопросы диагностического значения этого феномена.

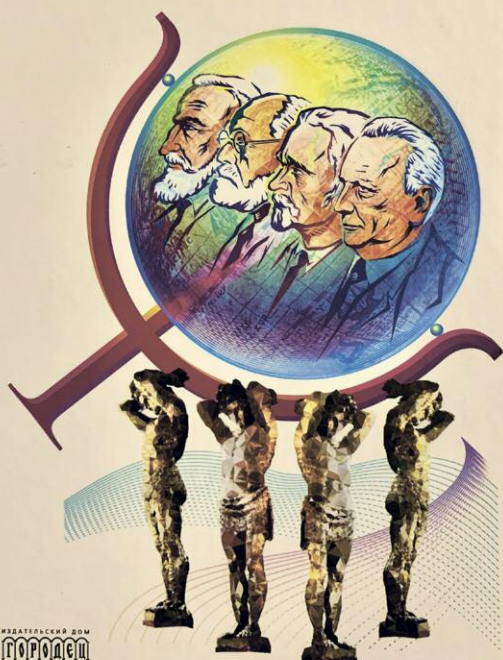
Некоторые концепции деперсонализации, приводимые автором монографии, уже освещались в монографии «Деперсонализация» выдающегося советского психопатолога А.А. Меграбяна, но автору настоящей монографии удалось представить их по-новому.

Монография Н.Ю. Пятницкого составляет в объеме 156 печатных страниц, список литературы включает более двухсот отечественных и иностранных источников. Монография структурирована на восемь глав и является крайне важным и необходимым исследованием выделения и эволюции концепций двух распространенных психопатологических феноменов: деперсонализации и сенестопатии.

Монография Н.Ю. Пятницкого «Деперсонализационные и сенестопатические феномены (эволюция концепций: от J. Reil – до E. Dupre и K. Haug)» написана четким клиническим языком, отличается глубоким знанием оригинальных текстов и выявляет в эволюции психопатологических представлений о деперсонализации и сенестопатии много новых и значимых аспектов, нужных психиатру-клиницисту в его каждодневной практике.

# ТИТАНЫ ПСИХИАТРИИ XX СТОЛЕТИЯ

Морозов П. В., Беккер Р. А., Быков Ю. В.



Книга «Титаны психиатрии XX столетия» посвящена четырем великим ученым XX века, внесшим в свое время наиболее значительный вклад в формирование современной научной психиатрии в том виде, в каком мы ее знаем сегодня, – Эмилю Крепелину, Ойгену Блэйлеру, Зигмунду Фрейдю и Карлу Ясперсу.

О каждом из этих замечательных ученых написано столько разнообразной литературы, что, казалось бы, о них невозможно сказать что-то новое. Но авторам книги это удалось: они постарались придать ей человеческое измерение, показать каждого героя не только как ученого, но и как обычного человека: его чувства и эмоции, достоинства и недостатки, сильные и слабые стороны характера, вредные привычки, религиозные, моральные, политические и философские убеждения, а нередко ошибки и заблуждения.

Создатели книги постарались поместить развитие идей, высказанных этими учеными, в исторический контекст, показать влияние идей их предшественников, учителей и наставников, на них самих, на их научное мировоззрение. Авторы книги также подтверждают историческими примерами правомерность существования психиатрии как отдельной научной дисциплины и ее неразрывную связь с неврологией, нейробиологией, соматической медициной и психологией.

Важным достоинством этой книги является то, что авторы приводят в ней множество малоизвестных и редко упоминаемых фактов.

Авторы:  
Морозов Пётр Викторович,  
Быков Юрий Витальевич,  
Беккер Роман Александрович  
ISBN 978-5-907085-64-0  
Переплет – твёрдый  
Количество страниц – 488  
Издательство ИД «Городец»  
Год издания – 2020

# Титаны психиатрии XX столетия

Книга, которая должна быть у каждого психиатра!



Интернет-проект



# Психея

Дневник Психиатра

online

на портале

[con-med.ru](http://con-med.ru)

